



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – PPGCF

GIOVANI JARDINI LAVIERI

O papel dos miRNAs na doença de Lyme: uma revisão

NATAL/RN

2025

O papel dos miRNAs na doença de Lyme: uma revisão

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian Nogueira
Silbiger

NATAL/RN

2025

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial do Centro Ciências da Saúde - CCS

Lavieri, Giovani Jardini.

O papel dos miRNAs na doença de Lyme: uma revisão / Giovani Jardini Lavieri. - 2025.

58f.: il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Natal, RN, 2025.

Orientação: Vivian Nogueira Silbiger.

1. Doença de Lyme - Dissertação. 2. MicroRNAs - Dissertação. 3. Borrelia burgdorferi - Dissertação. 4. Artrite de Lyme - Dissertação. 5. Cardite de Lyme - Dissertação. I. Silbiger, Vivian Nogueira. II. Título.

RN/UF/BS-CCS

CDU 616.72:616.8

RESUMO

Introdução: A doença de Lyme (DL) é a doença transmitida por carrapatos *Ixodes scapularis* mais comum na América do Norte e Europa. Causada pela bactéria *Borrelia burgdorferi*, manifesta-se de diferentes formas e estágios, podendo ser assintomática ou com sintomas inespecíficos, além da difícil localização da picada do aracnídeo e a possível não formação do eritema migratório, o que dificulta o diagnóstico clínico. Os métodos atuais de diagnóstico laboratorial apresentam limitações, como a ausência de anticorpos contra a bactéria durante as primeiras semanas da infecção, além de difícil acesso às amostras, já que a *Borrelia burgdorferi* se aloja em tecidos de difícil acesso. Nesse contexto, os miRNAs surgem como potenciais candidatos no entendimento da fisiopatologia da DL, assim como biomarcadores e alvos terapêuticos, dada sua estabilidade e capacidade de refletir estados patológicos, incluindo infecções bacterianas. **Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa sobre o papel dos miRNAs na DL. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed, Embase, ScienceDirect, Web of Science e LILACS, utilizando os termos "*Lyme Disease*", "*Borrelia burgdorferi*", "*Lyme Borreliosis*", "*Lyme Arthritis*", "*Lyme Carditis*" e "*MicroRNA*". **Resultados:** Dos 593 estudos triados, 7 foram incluídos, sendo que três foram realizados *in vitro* com diferentes culturas de células humanas, dois utilizaram modelos *in vivo* com camundongos, um estudo foi realizado *in vitro* com carrapatos *Ixodes scapularis* e um foi observacional com amostras de humanos. As metodologias de extração de RNA total variaram entre o método do TriZol e o miRNeasy Kit e a análise da expressão dos miRNAs variou de RNAseq a qRT-PCR. Ao total foram analisados 261 miRNAs diferentemente expressos entre todos os estudos e, destes, os miR-146a-5p, miR-155, miR-145 e miR-146b foram descritos em mais de um estudo com expressão aumentada em diferentes amostras e manifestações clínicas. **Conclusão:** miRNAs como miR-146a-5p, miR-155, miR-145 e miR-146b desempenham papéis importantes na regulação inflamatória da DL, sendo envolvidos na manifestação dérmica, artrite, cardite e ativação microglial. Esses miRNAs têm potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos na DL, embora mais estudos sejam necessários para validar sua aplicabilidade no diagnóstico e tratamento da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Lyme, miRNA, *Borrelia burgdorferi*, Artrite de Lyme, Cardite de Lyme.

ABSTRACT

Introduction: Lyme disease (LD) is the most common tick-borne disease in North America and Europe. Caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi*, it manifests itself in different forms and stages, and may be asymptomatic or with nonspecific symptoms, in addition to the difficulty in localizing the arachnid bite and the possible lack of formation of erythema migrans, which makes clinical diagnosis difficult. Current laboratory diagnostic methods have limitations, such as the absence of antibodies against bacteria during the first weeks of infection, in addition to access to samples, since *Borrelia burgdorferi* lodges in difficult-to-access tissues. In this context, miRNAs emerge as potential candidates in understanding the pathophysiology of LD, as well as biomarkers and therapeutic targets, given their stability and ability to reflect pathological states, including bacterial infections. **Objective:** To conduct a narrative review on the role of miRNAs in LD. **Methodology:** The search was performed in PubMed, Embase, ScienceDirect, Web of Science and LILACS databases, using the terms "Lyme Disease", "*Borrelia burgdorferi*", "Lyme Borreliosis", "Lyme Arthritis", "Lyme Carditis" and "MicroRNA". **Results:** Of the 7 studies included, three were performed in vitro with different human cell cultures, two used in vivo models with mice, one study was performed in vitro with *Ixodes scapularis* ticks and one was observational with patient samples. Total RNA extraction methodologies varied between the TriZol method and the miRNeasy Kit and the analysis of miRNA expression varied from RNAseq to qRT-PCR. In total, 261 differently expressed miRNAs were analyzed among all studies and, of these, miR-146a-5p, miR-155, miR-145 and miR-146b were described in more than one study with increased expression in different samples and clinical manifestations. **Conclusion:** miRNAs such as miR-146a-5p, miR-155, miR-145, and miR-146b play important roles in the inflammatory regulation of LD, being involved in dermal manifestation, arthritis, carditis, and microglial activation. These miRNAs have potential as biomarkers and therapeutic targets in LD, although further studies are needed to validate their applicability in the diagnosis and treatment of the disease.

KEYWORDS: Lyme disease, miRNA, Pathogenesis, Regulatory pathways, *Borrelia burgdorferi*, Lyme arthritis, Lyme carditis, Neuroborreliosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida do <i>Ixodes scapularis</i> e da espiroqueta <i>B. burgdorferi</i>	12
Figura 2. Processo de infecção do carrapato e transmissão para o hospedeiro.....	14
Figura 3. Momento da picada do carrapato no hospedeiro.....	15
Figura 4. Representação do ensaio imunoenzimático (ELISA) e do imunoensaio de fluxo lateral (LFIA).....	18
Figura 5. Via canônica da biogênese dos miRNAs.....	22
Figura 6. Fluxograma de caracterização dos estudos selecionados por tipo de estudo e tipo de amostra.....	26
Figura 7. Processo de seleção dos artigos envolvendo a identificação, triagem, exclusão e inclusão de estudos.....	28
Figura 8. Principais vias de regulação dos miR-146a e miR-155 durante infecção pela <i>Borrelia burgdorferi</i>	39
Figura 9. Esquema das principais vias de regulação dos miRNAs envolvidos na patogênese das diferentes manifestações clínicas da doença de Lyme.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Revisão da população, tipo de amostra, isolamento e sequenciamento de miRNA e miRNAs estudados.....29

Tabela 2 - Principais miRNAs identificados na revisão, a quais manifestações estão associados, qual a principal via de regulação, potencial biomarcador e expressão.....42

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Aspectos epidemiológicos da doença de Lyme	10
1.2 Doença de Lyme no Brasil.....	11
1.3 <i>Ixodes scapularis</i>	12
1.4 Virulência e patogenicidade da <i>Borrelia burgdorferi</i>	14
1.5 Manifestações clínicas da doença de Lyme	16
1.6 Diagnóstico laboratorial da doença de Lyme.....	17
1.6.1 Métodos indiretos	18
1.6.2 Métodos diretos	20
1.7 Os miRNAs	21
1.7.1 Biogênese.....	21
1.7.2 Identificação de miRNAs na doença de Lyme.....	24
2. OBJETIVOS E METAS	25
2.1 Objetivo geral.....	25
2.2 Objetivos específicos	25
3. METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO	26
3.1 Estratégia de busca.....	26
4. RESULTADOS.....	27
4.1 Caracterização dos estudos	27
4.2 Descrição dos estudos por manifestação clínica	32
4.2.1 Infecção aguda inicial dérmica	32
4.2.2 Neuroborreliose.....	32
4.2.3 Artrite e cardite de Lyme	33
4.3 Descrição dos estudos envolvendo infecção por <i>Borrelia burgdorferi</i> em carrapatos e	
câncer	35
4.3.1 Saliva do carrapato	35
4.3.2 Infecção e câncer de mama	36
5.1 miRNAs envolvidos na patogênese da infecção por <i>Borrelia burgdorferi</i> em diferentes	
manifestações clínicas.....	38
5.1.1 Estágio inicial e fibroblastos dérmicos	38
5.1.2 Neuroborreliose.....	38
5.1.3 Artrite de Lyme.....	39
5.1.4 Cardite de Lyme.....	40
5.1.5 Câncer de mama e infecções	41
5.1.6 miRNAs presentes na saliva do <i>Ixodes scapularis</i>	42

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos da doença de Lyme

A doença de Lyme (DL), ou borreliose de Lyme, é a doença transmitida por carrapatos mais comum nos Estados Unidos e na Europa. Em ambos os locais, carrapatos do gênero *Ixodes* transmitem as bactérias espiroquetas da espécie *Borrelia burgdorferi*, responsável por causar a infecção. Estima-se que, anualmente, mais de 470 mil casos são diagnosticados nos EUA e mais de 200 mil casos na Europa e o número de subnotificações pode indicar que o cenário é ainda mais delicado (Schwarz, 2020; Radolf, 2021; Marques, 2021).

A doença de Lyme apresenta uma distribuição geográfica distinta entre os continentes. Nos Estados Unidos, os casos concentram-se principalmente nas regiões do meio-Atlântico, Nordeste e Alto Centro-Oeste, enquanto na Europa, a maior incidência ocorre nos países escandinavos, bálticos e em nações como Áustria, República Tcheca, Alemanha e Eslovênia (Marques; Strle; Wormser, 2021). Além disso, os vetores responsáveis pela transmissão variam entre as regiões. Nos EUA, o *Ixodes scapularis* é o principal carrapato envolvido, enquanto na Europa, predomina o *Ixodes ricinus* (Mead, 2022; Marques; Strle; Wormser, 2021).

As manifestações clínicas também divergem entre os continentes. Nos Estados Unidos, a artrite de Lyme é observada em aproximadamente 60% dos pacientes não tratados com eritema migratório, enquanto na Europa a incidência parece ser menor. Por outro lado, manifestações dermatológicas, como linfocitoma borrelial e acrodermatite crônica atrófica (ACA), são exclusivas da Europa. A neuroborreliose tardia de Lyme, com sintomas graves, é mais comum na Europa, enquanto nos EUA casos severos são menos frequentes (Marques; Strle; Wormser, 2021).

Fatores demográficos também influenciam a epidemiologia da doença. Por exemplo, nos EUA, há um predomínio de casos em homens, enquanto na Europa, manifestações como o eritema migratório e a ACA são mais comuns em mulheres (Mead, 2022; Marques; Strle; Wormser, 2021). Além disso, a doença tem maior prevalência em áreas urbanas, onde a probabilidade de infecção é 2,6 vezes maior do que em regiões rurais. O eritema migratório, sintoma chave para o diagnóstico, ocorre em 75,6% dos casos, reforçando sua importância na avaliação clínica (Petrulionienė et al., 2020). A distribuição etária dos casos de Lyme segue um padrão bimodal, com picos entre 5 a 9 anos e 50 a 55 anos, sendo a predominância masculina ligeiramente maior. Entre os pacientes hospitalizados, quase 60% são homens, e a

maior taxa de internações ocorre nas faixas etárias de 5 a 9 anos e de 40 a 64 anos (Radolf et al., 2021).

A sazonalidade também exerce um papel relevante, com maior incidência nos meses de verão, especialmente entre junho e agosto (Schwartz et al., 2020). No Canadá, o número de casos aumentou cerca de 20 vezes nos últimos 12 anos, muito por conta da mudança climática, já que o aumento das temperaturas tem sido um fator no aumento da incidência de carrapatos, permitindo que *Ixodes scapularis* se espalhe para áreas mais ao norte, onde antes o clima não era favorável para sua sobrevivência (Hatchette, 2020; Ogden, 2024).

1.2 Doença de Lyme no Brasil

A DL começou a ser investigada no Brasil no final da década de 1980 e em 1987, os primeiros casos foram identificados e reportados (Levischi Junior, 2023; Santos, 2010; Yoshinari, 2010). Observou-se que existiam diferenças consideráveis entre a DL descrita no Brasil e a descrita nos EUA e Europa, como por exemplo o fato de os carrapatos responsáveis pela transmissão não terem sido encontrados. Com relação aos aspectos clínicos, existia o surgimento de eritema migratório, assim como na DL clássica, porém, no Brasil, os sintomas eram mais recorrentes. Outro ponto que levantava dúvidas, era o fato de a bactéria *Borrelia burgdorferi* não ter sido isolada de fluidos biológicos ou tecidos e os anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* oscilavam bastante (Santos, 2010; Yoshinari, 2010).

No Brasil, o principal vetor da doença provavelmente é o *Amblyomma cajennense*, popularmente conhecido como carrapato-estrela. No entanto, outras espécies, como *Rhipicephalus bovis* (carrapato-do-gado), *Dermacentor nitens* (carrapato-do-cavalo) e *Rhipicephalus sanguineus* (carrapato-do-cão), também podem desempenhar esse papel. Além disso, esses carrapatos podem, ocasionalmente, parasitar seres humanos (Levischi Junior, 2024).

Nesse contexto, a doença brasileira passou a ser chamada de DL-símile, SIRLS (Síndrome Infecto-Reacional Lyme-Símile) ou Síndrome Baggio-Yoshinari, fazendo referência a Domingos Baggio, entomologista da USP e Natalino Yoshinari, médico da Faculdade de Medicina da USP (Mantovani et al., 2007). Apesar de ser um tema de extrema importância para a saúde pública, a DL no Brasil ainda não é muito bem elucidada. Nem todos os profissionais apoiam a ideia de que pode existir DL no país. Por outro lado, há médicos que defendem essa hipótese, como o Dr. Carlos Levischi, que apresentou dois relatos de caso,

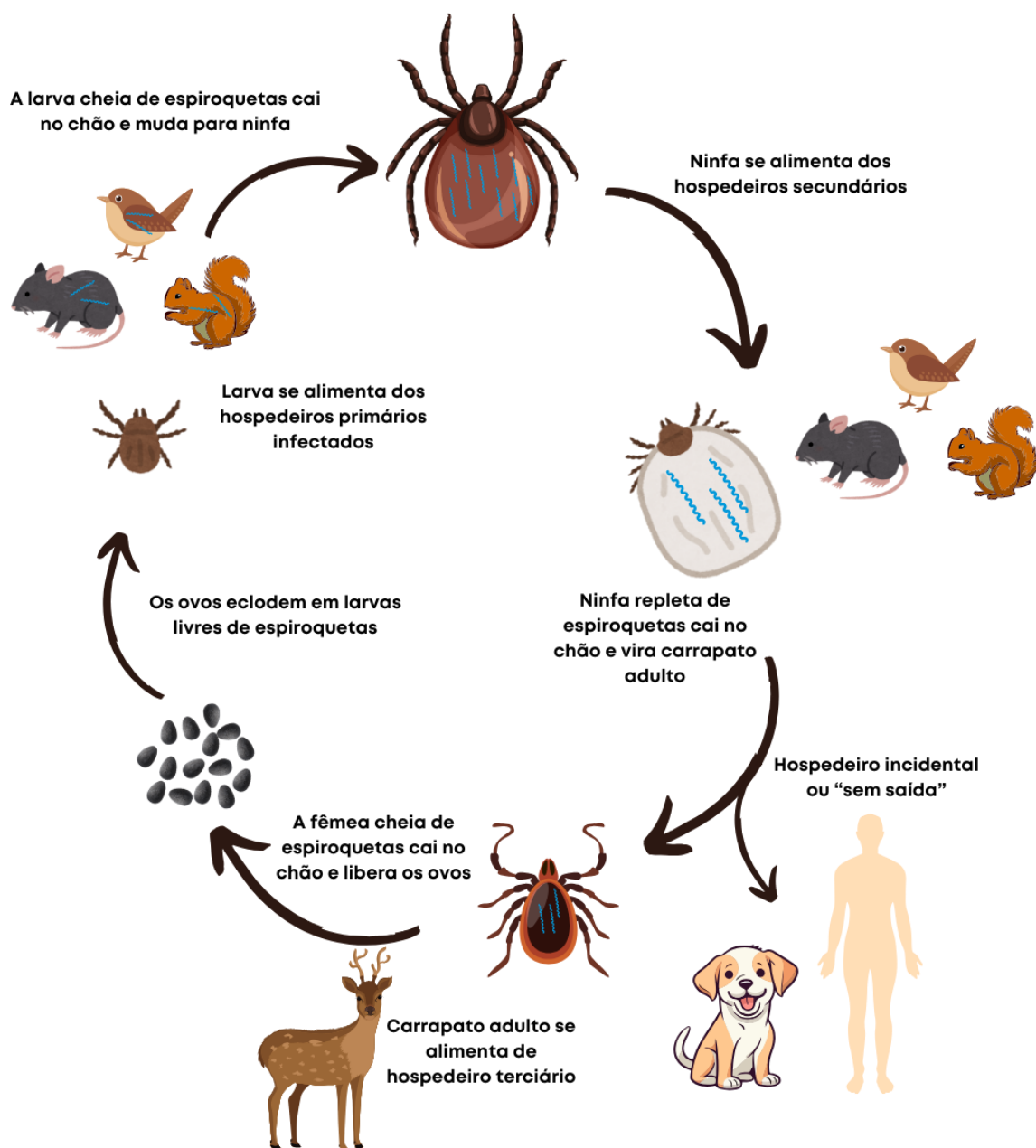
relatando algumas de suas experiências com a doença (Levischi Junior, 2023, 2024).

1.3 *Ixodes scapularis*

Ixodes scapularis é um carrapato do filo *Arthropoda*, classe *Arachnida* e subclasse *Acari* (Schoch, 2020). Comumente conhecido como carrapato de patas pretas, são artrópodes hematófagos obrigatórios que se alimentam do sangue de hospedeiros mamíferos no momento da picada, utiliza suas quelíceras para cortar a pele do hospedeiro, o hipostoma penetra as camadas da pele, secretando saliva da larva ou ninfa e sugando sangue do hospedeiro infectado (Vancová et al., 2020; Strnad; Rudenko; Rego, 2023). A saliva do carrapato apresenta proteínas responsáveis por modular a resposta imune do hospedeiro, fazendo com que o carrapato consiga se alimentar até estar completamente saciado (Cao et al., 2020). Esse carrapato desempenha um papel crucial na transmissão de diversas doenças, incluindo a doença de Lyme. Este carrapato se alimenta principalmente do sangue de hospedeiros mamíferos e é capaz de se infectar com o patógeno durante esse processo (Nichol; Weese; Clow, 2023). Quando um carrapato infectado se prende a um hospedeiro, ele pode transmitir *Borrelia burgdorferi* por meio de sua saliva (Bencosme-Cuevas et al., 2023; Cao et al., 2020). A prevenção da DL basicamente consiste em evitar a picada de carrapatos infectados, já que ainda não existem vacinas eficazes com capacidade de prevenir a infecção em humanos (Bencosme-Cuevas et al., 2023).

O ciclo de vida de *Ixodes scapularis* (Figura 1) inclui quatro estágios: ovo, larva, ninfa e adulto, sendo os estágios de ninfa e adulto os mais ativos na busca por hospedeiros para se alimentar. As larvas são infectadas durante a alimentação e as ninfas normalmente são as responsáveis pela transmissão das espiroquetas (Radolf et al., 2021). As infecções ocorrem com mais frequência no verão porque as ninfas saem durante esse período e os humanos tendem a ficar mais expostos ao ar livre. Por conta do seu tamanho reduzido, as ninfas são de difícil detecção na superfície corporal, nas roupas ou animais (Dennis; Hayes, 2002; Radolf et al., 2021). Durante a alimentação, o carrapato mantém-se preso ao hospedeiro por vários dias, o que aumenta a probabilidade de transmissão da bactéria, que se desloca do intestino do carrapato para as glândulas salivares (Coumou et al., 2016; Cao et al., 2020). A capacidade do carrapato de permanecer no hospedeiro por tanto tempo, somada à presença de proteínas presentes na saliva que interferem na resposta imunológica, torna o processo de infecção mais eficiente (Cao et al., 2020; Nichol; Weese; Clow, 2023).

Figura 1. Ciclo de vida do *Ixodes scapularis* e da espiroqueta *B. burgdorferi*.



Fonte: Adaptado de Radolf et al., 2021.

Legenda: O ciclo enzoótico de *Borrelia burgdorferi* ocorre em carrapatos *Ixodes*, que passam por três estágios de vida (larva, ninfa e adulto), cada um com uma refeição sanguínea. As larvas adquirem a bactéria ao se alimentarem de um reservatório infectado e a mantêm nos estágios seguintes. As ninfas, principais responsáveis pela transmissão, perpetuam o ciclo ao infectar novos hospedeiros. Os carrapatos adultos não contribuem para a manutenção da bactéria, mas dependem dos cervos para reprodução. Humanos e cães são hospedeiros terminais, sem papel na transmissão contínua.

Estudos recentes indicam que a população de *Ixodes scapularis* tem se expandido, especialmente em regiões como Canadá, o que tem sido relacionado com o aumento no número de casos de doença de Lyme. Esse aumento nas populações de carrapatos é influenciado por

fatores como mudanças climáticas, que favorecem a sobrevivência do carrapato em áreas mais ao norte e ampliam seu alcance geográfico. Além disso, o carrapato também pode carregar outros patógenos, afetando tanto a saúde humana quanto a de animais, como cães e cavalos, que também podem ser infectados e desenvolver sintomas clínicos da doença de Lyme (Coumou et al., 2016).

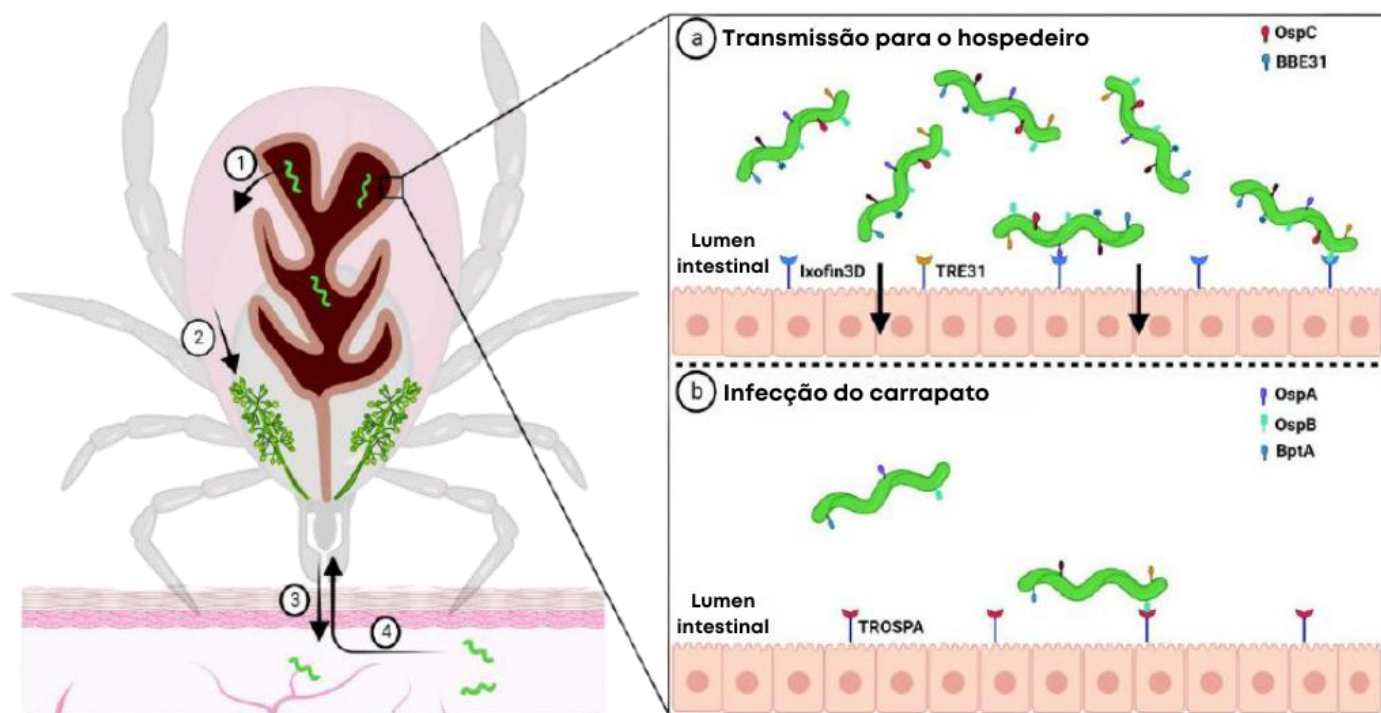
Pesquisas adicionais têm se concentrado na compreensão das interações entre o carrapato e a bactéria. Proteínas específicas do carrapato, como a IspDia3 e outras presentes em sua saliva, ajudam na migração de *Borrelia burgdorferi* do intestino para as glândulas salivares, facilitando sua transmissão para o hospedeiro. A diversidade dos tipos de sequência de *B. burgdorferi* também tem sido um foco de estudo, uma vez que diferentes cepas da bactéria podem estar associadas a manifestações clínicas diversas e ter implicações na abordagem terapêutica (Cao et al., 2020; Kim et al., 2021).

1.4 Virulência e patogenicidade da *Borrelia burgdorferi*

A bactéria gram-negativa *Borrelia burgdorferi* é uma espiroqueta do filo eubacteriano *Spirochaetes*, grupo de bactérias que compartilham a morfologia em espiral e flagelos que facilitam sua motilidade (Tilly, 2008). É o agente causador da doença de Lyme, infecção mais comum transmitida por carrapatos, cujas manifestações clínicas são bem variáveis, desde lesões cutâneas, problemas musculoesqueléticos, sintomas neurológicos, inflamação nas juntas e no tecido cardíaco (Strnad, 2023). Atualmente, não existe uma vacina para humanos contra a *Borrelia burgdorferi*. Isso se deve, em grande parte, à grande variação genética dessa bactéria. As proteínas envolvidas na infecção apresentam diferenças na sua composição, o que dificulta a criação de uma vacina que funcione de forma eficaz e abrangente (Strnad, 2023; Jauris-Heipke, 1993; Strnad, 2020; Roberts, 1998).

O ciclo enzoótico da *B. burgdorferi* consiste na alternância entre um hospedeiro e um vetor. Durante a próxima alimentação do carrapato, as espiroquetas presentes no carrapato saem do intestino médio e atravessam uma membrana peritrófica, células epiteliais e uma membrana basal, migrando para o hemocele e chegando às glândulas salivares do vetor, sendo injetadas no hospedeiro (Figura 2). Após infectar o hospedeiro, a bactéria migra pela matriz extracelular para a disseminação hematogênica em seus locais de colonização, causando danos e acarretando o desenvolvimento da doença (Strnad, 2023; Dunham-Ems, 2009; Strnad, 2021; Moriarty, 2008).

Figura 2. Processo de infecção do carrapato e transmissão para o hospedeiro.

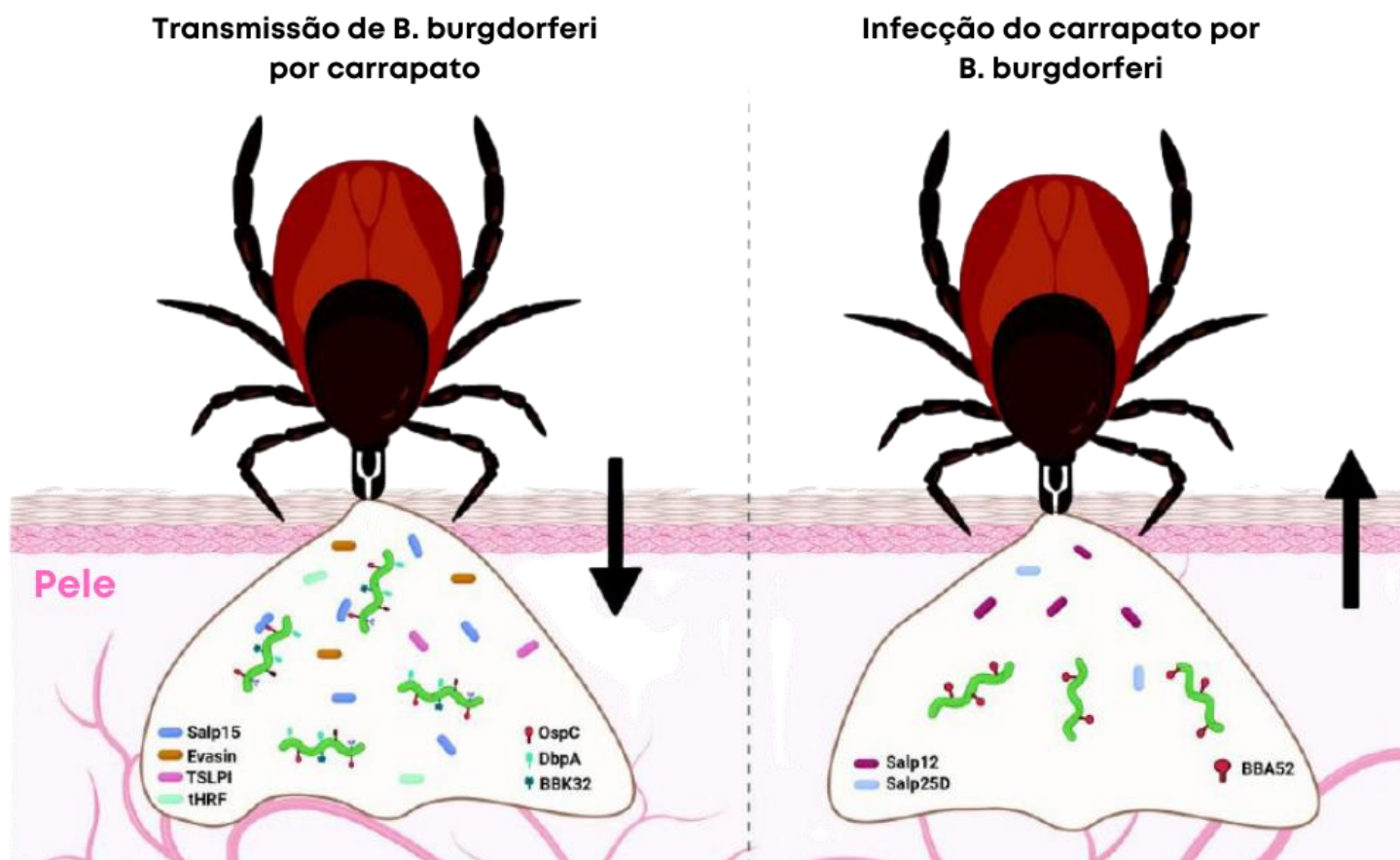


Fonte: Adaptado de Strnad, 2023.

Legenda: (1) Durante a alimentação do carrapato, as espiroquetas se multiplicam e atravessam a barreira intestinal. (2) As espiroquetas navegam em direção às glândulas salivares do vetor. (3)(a) Infetam o hospedeiro, sendo secretadas na saliva do carrapato. Produzem proteínas *OspA* e *BBE31* que facilitam a evasão no intestino e invasão das glândulas salivares e as células do vetor expressam *Ixofin3D* e *TRE31* para facilitar a penetração no intestino. (4)(b) O sangue infectado entra no vetor e as proteínas *OspA*, *OspB* e *BptA* se ligam a receptores *TROSPA* das células intestinais para facilitar a adesão e permanência da bactéria.

A virulência da *Borrelia burgdorferi* se dá por determinantes presentes no cromossomo linear e nos plasmídeos da bactéria. Alguns dos genes do cromossomo incluem *p66*, *rpoN*, *bgp*, *plzA*, *prpoS* ou *bosR* e, quanto aos genes dos plasmídeos, codificam proteínas como *BBK32*, *DbpA/B*, *OspC*, *PncA* e *VlsE* (Strnad, 2023; Coburn, 2021; Tilly, 2008). Os plasmídeos dessa espécie são bem variáveis quanto ao número e sequência (Tilly, 2008; Strnad, 2020). O genoma da *Borrelia burgdorferi* mostra que a bactéria não possui os tradicionais fatores de virulência, como lipopolissacarídeos, sistemas especializados de secreção e toxinas. Em contrapartida, ela sobrevive no hospedeiro por meio de estratégias como a utilização de proteínas do carrapato e do próprio hospedeiro (Figura 3), evasão do sistema complemento, regulação genética flexível e variação antigênica (Fraser, 1997; Casjens, 2011; Coburn, 2021; Strnad, 2023).

Figura 3. Momento da picada do carrapato no hospedeiro.



Fonte: Adaptado de Strnad; Rudenko; Rego, 2023.

Legenda: A transmissão e aquisição de *Borrelia burgdorferi* pelos carrapatos dependem de moléculas tanto do vetor quanto da bactéria. Proteínas do carrapato (Salp15, evasinas, TSLPI, tHRF) e de *Borrelia* (OspC, DbpA, DbpB, BBK32) são essenciais para a transmissão. Já a aquisição da bactéria pelo carrapato envolve a ação de Salp12, Salp25D e BBA52.

1.5 Manifestações clínicas da doença de Lyme

A doença de Lyme pode ser classificada em três estágios: localizada precoce, disseminada precoce e disseminada tardia (Murray, 2010; Valand, 2019). A manifestação clínica varia conforme o estágio da doença: na fase inicial, ocorre o eritema migrans; na fase disseminada precoce, podem surgir múltiplos eritemas migrans, meningite, paralisias de nervos cranianos e cardite; na fase tardia, a artrite é predominante. Os sintomas e sinais de infecção desaparecem na maioria dos pacientes após o tratamento adequado com antimicrobianos por um período de 2 a 4 semanas. Os testes sorológicos devem ser realizados com prudência, pois frequentemente levam a diagnósticos incorretos quando feitos em pacientes com baixa probabilidade prévia da doença ou com sintomas inespecíficos, como fadiga ou artralgia sem sinais claros de infecção (Murray, 2010). Porém, a infecção também pode ser assintomática ou

subclínica (Carlsson., 2018; Radolf, 2021; Wilhelmsson, 2016).

No estágio localizado precoce, o eritema migratório é o primeiro e mais comum sinal, chegando a até 80% dos indivíduos com picada de carrapato. Ele aparece nas primeiras 5 semanas no local da picada e pode ser assintomático, pruriginoso ou doloroso (Valand, 2019), geralmente entre a primeira e segunda semanas (Murray, 2010). A desregulação imunológica é uma característica da doença de Lyme. No entanto, muitos aspectos dos mecanismos de desregulação imunológica durante a infecção inicial por *B. burgdorferi* na pele, consequências para a sua disseminação e patologias em estágio avançado ainda são desconhecidos (Victoria., 2023).

A fase de disseminação precoce normalmente ocorre algumas semanas a meses após o surgimento do eritema migratório, manifestando-se principalmente por sinais inespecíficos semelhantes aos da gripe, incluindo cansaço, indisposição, febre, dores articulares e musculares, além de aumento dos linfonodos (Branda, 2021; Valand., 2019). Aproximadamente 15% dos pacientes podem apresentar alterações neurológicas (neuroborreliose), enquanto 8% desenvolvem complicações cardíacas, como cardite. Entre os sintomas neurológicos mais frequentes estão meningite linfocítica, meningoencefalite, inflamação dos nervos cranianos e disfunções sensório-motoras. Quando o coração é afetado, a manifestação mais comum é o bloqueio atrioventricular de diferentes graus (Valand et al., 2019; Murray; Shapiro, 2010). Na fase avançada da doença, a artrite é a complicação predominante, afetando sobretudo as grandes articulações, especialmente os joelhos. Se desenvolve, em média, 6 meses após a formação do eritema migratório (Sheila, 2022; Branda, 2021). No entanto, como a maioria dos pacientes recebe tratamento antibiótico, apenas 10% evoluem para esse quadro. Além disso, tem sido cada vez mais reconhecida a presença de déficits neurológicos tardios, como dificuldades de memória recente, comprometimento na evocação de palavras e redução progressiva da capacidade de realizar múltiplas tarefas, frequentemente acompanhados por sintomas sugestivos de déficit de atenção (Valand, 2019; Murray, 2010).

1.6 Diagnóstico laboratorial da doença de Lyme

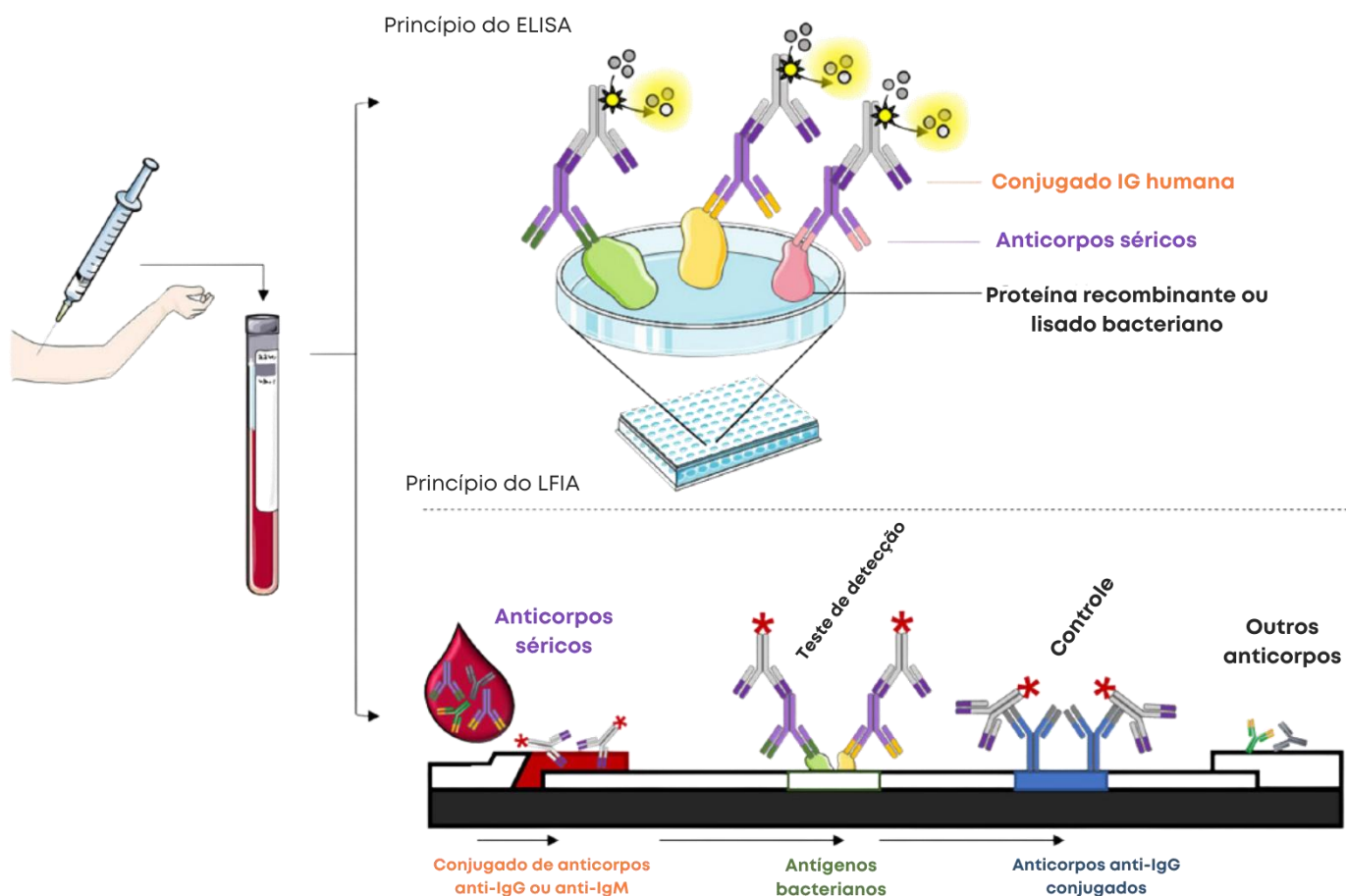
Nos últimos quarenta anos, a doença de Lyme permanece uma doença virulenta e generalizada, persistindo em toda a América do Norte e em diversas regiões do mundo. Aumentos recentes na doença em muitos países despertaram um maior interesse em

diagnósticos aprimorados. Embora os atuais padrões de diagnóstico sejam aceitáveis para os estágios finais da doença, continua difícil diagnosticar com precisão as suas formas iniciais (Flynn, 2020). Esses padrões diagnósticos consistem em métodos indiretos MTTT (Teste em dois Estágios Modificado - que consiste em dois ensaios imunoenzimáticos diferentes) e diretos, como cultura e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) sejam aceitáveis para os estágios finais da doença, as formas iniciais ainda apresentam um difícil diagnóstico preciso (Flynn, 2020). Isso ocorre pelo fato de que os anticorpos IgG e IgM podem não ser detectáveis dentro das primeiras semanas da infecção (Hachette, 2020). Além disso, a quantidade de bactéria circulante pode ser insuficiente para ser identificada, já que a *Borrelia burgdorferi* apresenta fatores de virulência como as proteínas de fixação, o que dificulta a coleta da amostra em diferentes tecidos (Aguero-Rosenfeld, 2005; Steere, 2021; Schutzer, 2019). Diante dessas limitações, novos métodos diagnósticos são necessários para que a doença seja identificada em sua fase inicial.

1.6.1 Métodos indiretos

Apesar da ativação da imunidade inata e adaptativa, a *Borrelia burgdorferi* consegue se esquivar do sistema imunológico por diversos mecanismos, reduzindo a proteção imunológica. Embora os anticorpos possam ser usados para sorodeteção, a sensibilidade diagnóstica no estágio inicial da Doença de Lyme é baixa devido ao período de janela, uso precoce de antibióticos e reatividade cruzada com outras doenças, resultando em possíveis falsos positivos ou falsos negativos. Além disso, a sorodeteção não diferencia a infecção ativa de uma infecção antiga. A persistência de sintomas levanta a hipótese de uma forma crônica da doença, possivelmente relacionada à autoimunidade, coinfeções ou tolerância bacteriana a antibióticos. A detecção da bactéria após o tratamento pode indicar a necessidade de prolongar a terapia antibiótica (Aguero-Rosenfeld, 2005; Anderson, 2021; Cabello, 2022; Chan, 2013; Dumes, 2020; Guérin, 2023; Moniuszko, 2014; Moutailler, 2016; Raileanu, 2017).

Figura 4. Representação do ensaio imunoenzimático (ELISA) e do imunoensaio de fluxo lateral (LFIA).



Fonte: Adaptado de Guérin et al., 2023.

Legenda: Métodos indiretos de detecção de anticorpos. ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e LFIA (*Lateral Flow ImmunoAssay*).

O método ELISA é uma técnica amplamente utilizada no diagnóstico, permitindo a detecção de imunoglobulinas IgG e/ou IgM. Nesse ensaio imunoenzimático, antígenos específicos da *Borrelia burgdorferi* são fixados em uma placa, e o soro do paciente é testado para reconhecimento desses antígenos. Um anticorpo secundário marcado com uma enzima se liga à fração cristalizável (Fc) do anticorpo do paciente. A adição de um substrato gera uma mudança de cor ou fluorescência, que é detectada por um sistema apropriado (Guérin, 2023).

Uma segunda geração do teste foi desenvolvida com antígenos purificados, sintéticos ou recombinantes, como as lipoproteínas de superfície OspC, OspA e VlsE. O uso de peptídeos sintéticos derivados dessas proteínas, como o C6 (de VlsE) e o pepC10 (da porção amino-terminal conservada de OspC), também é comum (Davis, 2020; Guérin, 2023; Kaiser, 1999; Nyman, 2006; Van Burgel, 2011). Em casos de resultados positivos ou limítrofes no ELISA,

realiza-se um Western Blot (WB) para confirmação. O WB segue o mesmo princípio do ELISA, detectando anticorpos produzidos após a infecção por *B. burgdorferi*. A separação dos antígenos por SDS-PAGE permite uma migração característica, aumentando a especificidade e reforçando o diagnóstico (Guérin, 2023; Mavin, 2007; Mavin, 2009).

A abordagem ômica (transcriptômica, metabolômica, inflamatômica) pode identificar biomarcadores ou assinaturas biológicas para a Doença de Lyme. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs) surgem como promissores biomarcadores para o diagnóstico da DL (Casselli, 2017). Estudos indicam que algumas outras moléculas envolvidas na resposta imune do hospedeiro também podem ser utilizadas para o diagnóstico da doença. Quimiocinas e citocinas são moléculas-chave na inflamação e na modulação das células imunes (Badawi, 2017; Guérin, 2023).

Por exemplo, no diagnóstico da neuroborreliose de Lyme (NBL), alterações inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR), como pleocitose, disfunção da barreira sangue-LCR e síntese intratecal de imunoglobulinas, são esperadas. O diagnóstico laboratorial é realizado calculando um índice de anticorpos, baseado na produção intratecal de anticorpos contra *B. burgdorferi*, comparando os níveis no LCR e no soro (Guérin, 2023; Rauer, 2020; Stanek, 2018; Strle, 2009). Para melhorar o diagnóstico da neuroborreliose de Lyme (LNB), diversos estudos e testes têm investigado a quantificação da quimiocina CXCL13. Essa molécula, secretada por células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, atua no direcionamento das células B para os órgãos linfoides secundários por meio de sua interação com o receptor CXCR5 (Ansel, 2002; Guérin, 2023; Legler, 1998).

1.6.2 Métodos diretos

O diagnóstico direto consiste em detectar o patógeno e, normalmente, é padrão ouro para confirmar uma infecção. Dentre os métodos, podemos citar, principalmente, a cultura, microscopia e a detecção de material genético do patógeno (Guérin, 2023; Lohr, 2018).

A cultura de *Borrelia burgdorferi* apresenta diversas dificuldades, como por exemplo a coleta de amostra. Nem sempre é possível detectar a bactéria com uma simples coleta de sangue ou urina e muitas vezes é necessária uma amostra de tecido cardíaco, líquido sinovial ou biópsia da pele, por exemplo (Lardieri, 1993; Trevisan, 2020). Além disso, a bactéria é fastidiosa e não cresce em meios tradicionais, sendo necessário utilizar meios específicos como BSK-H (*Barbour-Stoenner-Kelly*) ou MKP (*Kelly-Pettenkofer* modificado) (Ružić-Sabljčić,

2014; Guérin, 2023).

A PCR é um método amplamente utilizado para amplificação e detecção de DNA *in vitro*, capaz de gerar milhões de cópias de uma sequência específica de DNA em um curto período de tempo (Flynn, 2020). Esse processo permite a recuperação de fragmentos de DNA específicos, caso estejam presentes na amostra. O genoma da *Borrelia burgdorferi* é altamente complexo, composto por um cromossomo linear de aproximadamente 950 kb e diversos plasmídeos circulares e lineares, variando entre 9 e 62 kb (Brisson, 2012). Devido a essa complexidade, diferentes genes podem ser escolhidos como alvos para a PCR, incluindo genes de rRNA (16S rDNA, 23S rDNA, espaçador intergênico 23S-5S rDNA), genes cromossômicos (*fla*, *hbb*, *rrf-rrl*, *polC*, *SrRNK*, *p66*, *recA*, *bmpA*, *rpoB*, *rpoC*, *gyr*) e genes plasmidiais, como *dbpA*, *vlsE*, além dos genes das proteínas de superfície (*ospA*, *ospB*, *ospC*) (Lager., 2017).

Entretanto, a PCR não permite diferenciar entre DNA residual e organismos viáveis, nem avaliar a eficácia de um tratamento. A melhoria dos testes tradicionais de PCR é uma das principais áreas de pesquisa para o diagnóstico da Doença de Lyme (Guérin, 2023).

1.7 Os miRNAs

Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA, com tamanho que varia entre 19 e 25 nucleotídeos, e desempenham um papel essencial na regulação pós-transcricional da expressão gênica (Garcia-Elias, 2017). Eles podem ser liberados pelas células por meio de vesículas exossomais. Sua ação ocorre ao se ligarem à região 3' não traduzida do RNA mensageiro (mRNA) de seus alvos, podendo resultar na inibição da tradução ou na degradação do mRNA. Devido à capacidade de regular diversos processos celulares, os miRNAs possuem grande potencial para aplicações clínicas, sendo considerados biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos em diversas condições, como infecções, problemas cardiovasculares e câncer. Essa relevância clínica é, em parte, atribuída à sua notável estabilidade durante o armazenamento e manipulação. A medição dos níveis de miRNAs no plasma e no soro sanguíneo abre uma perspectiva promissora para o diagnóstico precoce de doenças, além de fornecer informações para a previsão do prognóstico e a avaliação da resposta ao tratamento (Brase, 2010; Li, 2024; Schwarzenbach, 2014).

1.7.1 Biogênese

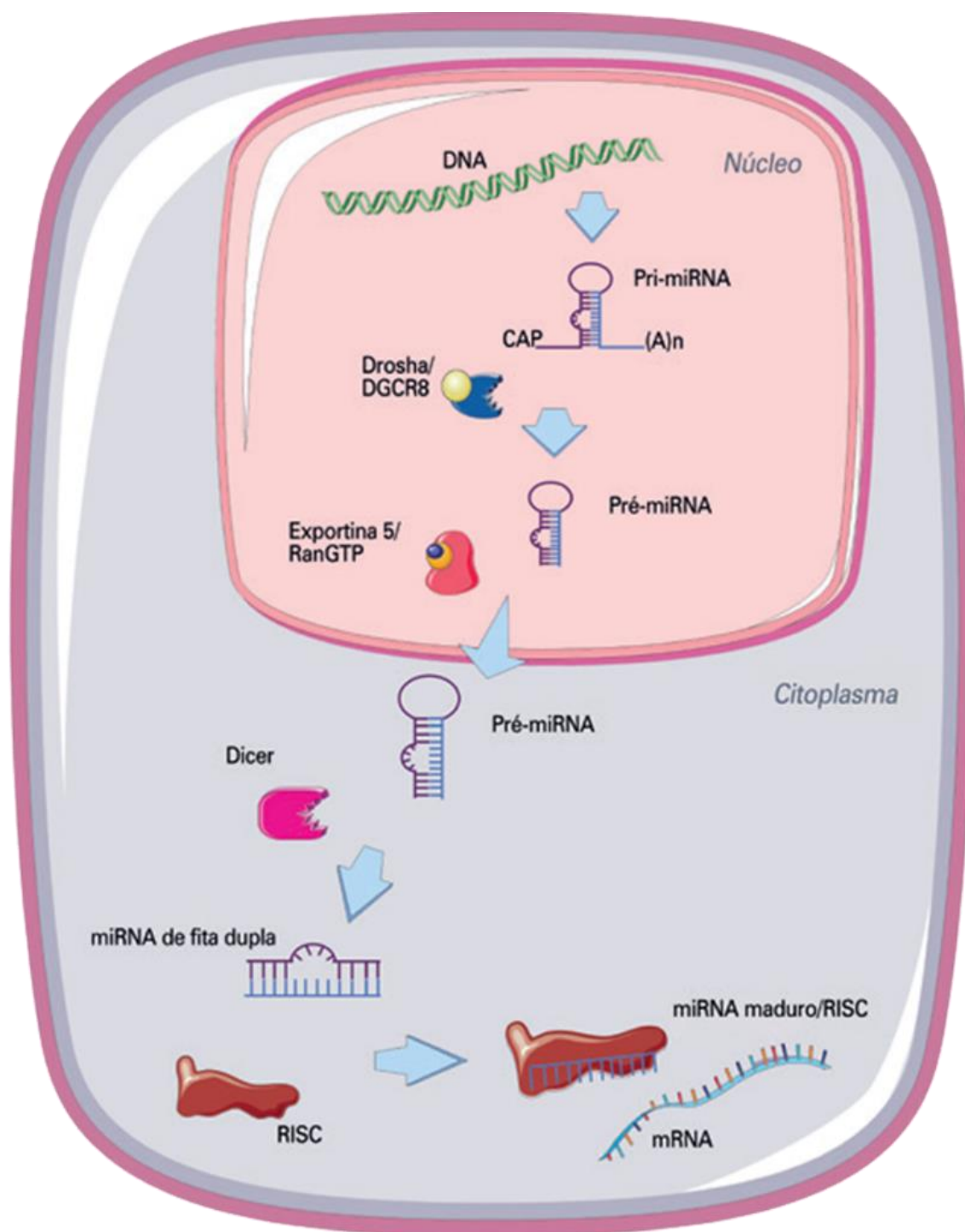
A biogênese dos microRNAs pode ocorrer por diferentes processos, porém, a via

canônica é a mais investigada. Trata-se de um processo dinâmico e altamente regulado, que tem início no núcleo e finaliza no citoplasma. Essa via envolve diversas enzimas e complexos proteicos responsáveis pela produção de miRNAs maduros e biologicamente ativos. Nesse mecanismo, os miRNAs são transcritos a partir do DNA e podem estar presentes nos introns (Jorge, 2021).

O transcrito primário, conhecido como pri-miRNA, apresenta uma estrutura em grampo, com uma região de RNA dupla fita (dsRNA), além de uma cauda poli-A e uma extremidade CAP. No núcleo, o pri-miRNA é processado pelo complexo enzimático formado pela Drosha-DGCR8, resultando na remoção das extremidades e na formação do pre-miRNA, uma molécula de cerca de 55 a 70 nucleotídeos. Esse precursor é transportado para o citoplasma com auxílio da exportina-5 e da proteína Ran-GTP (Jorge, 2021; Liu, 2022; Shang, 2023).

No citoplasma, a enzima Dicer remove a alça da molécula através de uma clivagem, originando um miRNA dupla fita com aproximadamente 22 nucleotídeos. Em alguns casos, a proteína Argonauta 2 (Ago2) também pode participar da clivagem do pre-miRNA. Esse miRNA dupla fita se associa ao complexo de silenciamento induzido por RNA (*RNA-induced silencing complex* - RISC), formado por diversas proteínas, entre elas as da família Argonauta, essenciais para a interação com moléculas de RNA. No RISC, as fitas do miRNA são separadas, sendo uma delas degradada, enquanto a outra, o miRNA maduro, permanece disponível para pareamento com seu RNA mensageiro alvo (Jorge, 2021; Liu, 2022; Shang, 2023).

Figura 5. Via canônica da biogênese dos miRNAs.



Fonte: Jorge, 2021.

Legenda: A via canônica de biogênese dos microRNAs começa com a transcrição de pri-microRNAs, que são processados pela Drosha em pré-microRNAs. Esses são exportados para o citoplasma, onde a Dicer os converte em microRNAs de fita dupla. Os microRNAs se ligam ao complexo RISC, cujas fitas são separadas, resultando em microRNAs maduros que inibem a tradução de mRNA alvo.

1.7.2 Identificação de miRNAs na doença de Lyme

Os miRNAs podem ser identificados em diferentes tipos de amostras, como soro, plasma, sangue total e tecidos frescos e fixados e normalmente são utilizadas técnicas como qRT-PCR (*Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction*), ou Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa Quantitativa, *microarray* (ou microarranjos) e *RNA Sequencing* (RNA-seq) para definir o perfil da expressão desses microRNAs (Pritchard; Cheng; Tewari, 2012). Além disso, o RNA total deve ser extraído e pode haver, ainda, o enriquecimento de miRNAs, seguido da quantificação através da espectrofotometria e da análise da integridade do material, que pode ocorrer através de eletroforese, por exemplo (Garcia-Elias et al., 2017; Pritchard; Cheng; Tewari, 2012).

Há evidências crescentes da importância dos miRNAs do indivíduo infectado no controle das respostas inflamatórias e da imunidade durante infecções bacterianas. Além disso, os miRNAs têm sido implicados como fatores que contribuem para a patogênese de doenças infecciosas e sugeridos como potenciais alvos terapêuticos. Embora a expressão de miRNAs tenha sido documentada em astrócitos estimulados por *B. burgdorferi* como um modelo de neuroborreliose de Lyme e sua contribuição para manifestações tardias da doença de Lyme, como cardite de Lyme e artrite, os mecanismos regulatórios mediados por miRNA permanecem inexplorados durante os estágios iniciais da infecção por *B. burgdorferi* na pele (Victoria, 2023).

Sabe-se que existem limitações pré-analíticas relacionadas ao uso de material genético, principalmente a estabilidade dessas moléculas. Portanto, é necessário ter cuidado ao manusear a amostra, desde a coleta até o processamento, que deve ocorrer o quanto antes (Kroh, 2010). Assim, é fundamental identificar quais e de que maneira os RNAs não codificantes, em especial os miRNAs, podem influenciar a regulação dos desfechos clínicos dos pacientes nas fases iniciais e tardias da doença de Lyme, bem como servir como potenciais biomarcadores diagnósticos, de monitoramento e alvos terapêuticos para essa condição.

2. OBJETIVOS E METAS

2.1 Objetivo geral

Investigar as prováveis vias de regulação dos miRNAs no contexto da doença de Lyme, através de uma revisão.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar miRNAs associados às manifestações clínicas da doença de Lyme;
- Destacar os miRNAs coincidentes entre os estudos da revisão e discutir suas abordagens, níveis de expressão e relação com a doença de Lyme;
- Examinar a relação entre miRNAs específicos e os mecanismos patológicos subjacentes à doença de Lyme;
- Investigar a possível aplicabilidade clínica dos miRNAs como biomarcadores para diagnóstico da doença de Lyme.

3. METODOLOGIA E ESTRATÉGIA DE AÇÃO

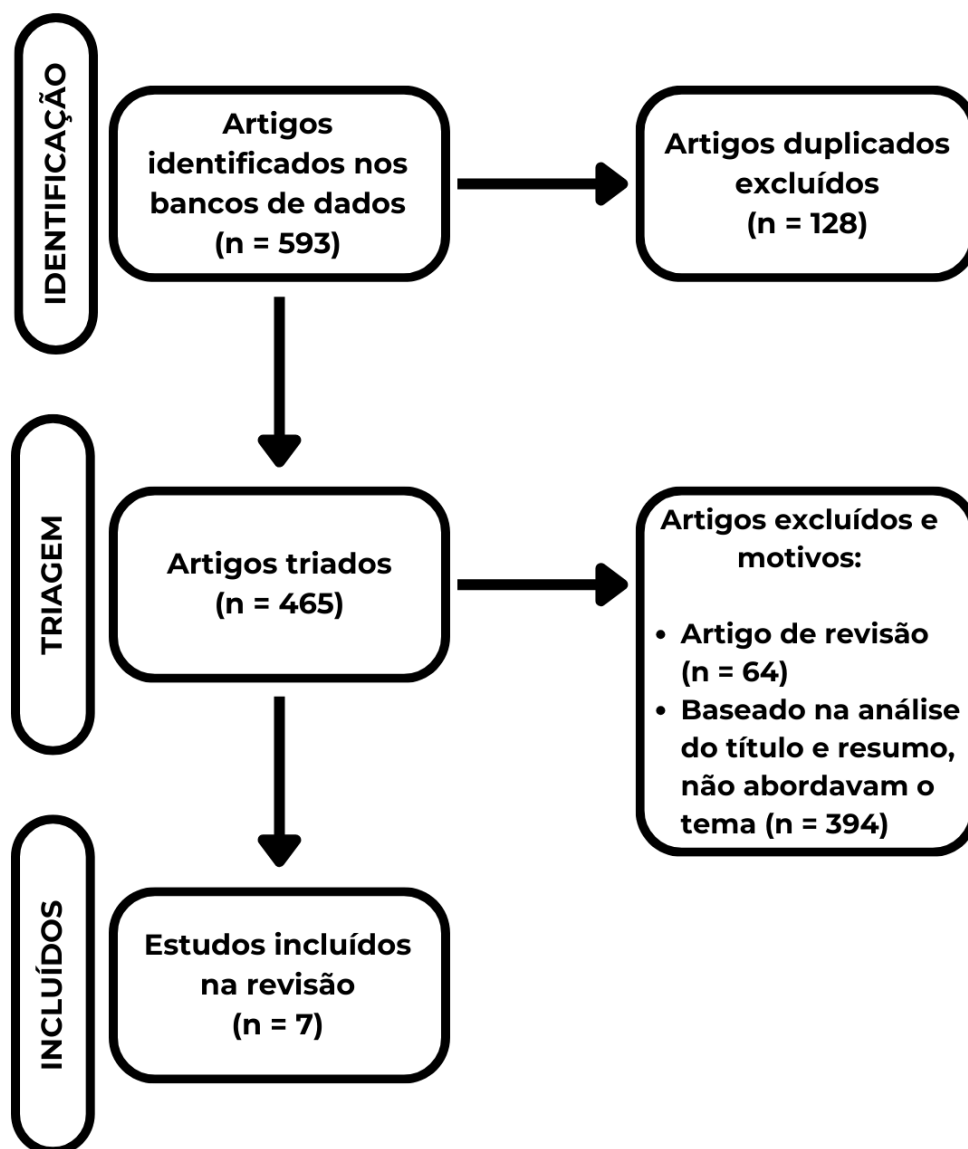
3.1 Estratégia de busca

Uma busca eletrônica foi realizada até janeiro de 2025, sem restrição de data de publicação ou idioma, nas bases de dados *PubMed*, *Embase*, *ScienceDirect*, *Web of Science* e *LILACS*. O autor utilizou uma combinação dos principais termos MeSH e palavras-chave: ("Lyme Disease" OR "Borrelia burgdorferi" OR "B. burgdorferi" OR "B. burgdorferi" OR "Lyme Borreliosis" OR "Lyme Arthritis" OR "Lyme Carditis") AND ("MicroRNA" OR "miRNA" OR "miRNAs" OR "miR").

3.2 Seleção dos estudos

Estudos observacionais e experimentais *in vitro* e *in vivo* que abordassem a atuação dos miRNAs na fisiopatologia da doença de Lyme e suas diversas apresentações foram incluídos. Os artigos foram exportados no formato RIS ou PubMed e inseridos na plataforma *Rayyan* para realização da triagem. Preliminarmente, foram identificados 593 artigos utilizando os termos de busca. As duplicatas foram identificadas e excluídas (n = 128) e, em seguida, foi realizada análise dos títulos e resumos, bem como leitura do texto completo de alguns dos artigos. Os estudos não relacionados (n = 394) foram descartados, assim como outras revisões (n = 64), conforme Figura 6.

Figura 6. Processo de seleção dos artigos envolvendo a identificação, triagem, exclusão e inclusão de estudos.



Por fim, 7 artigos foram incluídos nesta revisão, pois atendiam aos critérios de inclusão pré-definidos. Os seguintes dados foram extraídos dos artigos para apresentação dos resultados: sujeitos do estudo, tipo de amostra utilizada, metodologias de isolamento e sequenciamento do miRNA e quais miRNAs foram identificados como *upregulated* ou *downregulated* (Tabela 1). Curiosamente, todos os estudos utilizaram o mesmo kit para isolamento/extração do RNA total.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização dos estudos

Dentre os 7 estudos selecionados, 3 foram realizados *in vitro* envolvendo cultura de células humanas, 2 foram realizados *in vivo* utilizando camundongos, 1 estudo foi realizado *in*

vitro utilizando *Ixodes scapularis* e 1 estudo foi observacional. A respeito das amostras utilizadas, um dos estudos *in vitro* envolveu cultura de astrócitos primários de humanos (APH), infectados com a *B. burgdorferi*, um segundo estudo utilizou células de câncer de mama triplo-negativo e outro utilizou uma co-cultura de fibroblastos dérmicos humanos (FDH) estimulados pela bactéria. Um dos estudos *in vitro* identificou os miRNAs presentes nas glândulas salivares do carrapato *I. scapularis*. Com relação aos estudos envolvendo modelos animais, um utilizou amostras de articulações de camundongos de três linhagens (B6, C3H e B6IL10^{-/-}) e o outro amostras de coração, pele do tornozelo ou articulações tibiotársicas em camundongos C57BL/6. O estudo observacional coletou tecido sinovial de pacientes meses após a infecção e líquido sinovial de pacientes diagnosticados com artrite de Lyme, antes e após a antibioticoterapia intravenosa (Figura 7 e Tabela 1).

Figura 7. Fluxograma de caracterização dos estudos selecionados por tipo de estudo e tipo de amostra.

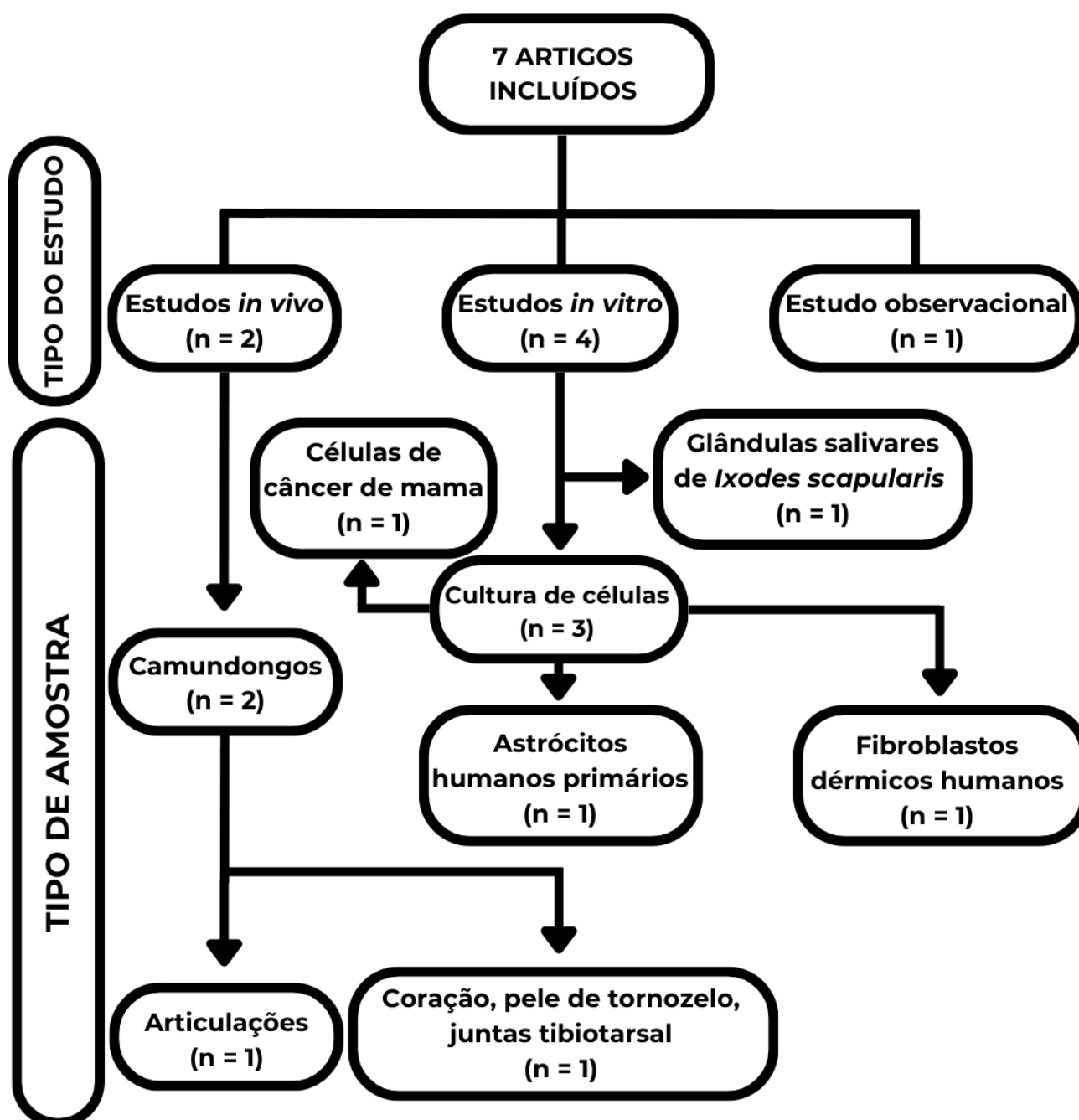


Tabela 1. Revisão dos sujeitos do estudo, tipo de amostra, isolamento e sequenciamento de miRNA e miRNAs estudados.

Referência	Sujeitos do estudo	Tipo de amostra	Método de isolamento do RNA	Método de análise dos miRNAs	Número total de miRNAs diferentemente expressos	Positivamente regulados	Negativamente regulados
Lochhead et al. (2014)	Camundongos B6, C3H e B6 IL10-/-	Tecido de articulações	Kit <i>miRNeasy</i> (Qiagen)	Microarranjo e qRT-PCR (Agilent Technologies e Roche LC-480)	Indisponível	miR-21, miR-146a e miR-155*	-
Lochhead et al. (2015)	Camundongos C57BL/6	Coração, pele do tornozelo ou articulações tibiotársicas	Kit <i>miRNeasy</i> (Qiagen)	RT-PCR (Roche LC-480)	1	miR-155	-
Casselli et al. (2017)	Células humanas	Cultura de astrócitos humanos primários infectados com <i>Borrelia burgdorferi</i>	Kit <i>miRNeasy</i> (Qiagen)	NGS (Illumina's MiSeq)	38	miR-1-3p , miR-132-3p, miR-133a-3p, miR-135a-5p, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-146a-5p , miR-199a-5p, miR-216a-5p, miR-4797-3p, miR-545-3p, miR-146b-1, miR-199a1 e miR-376a2	miR-122-5p, miR-302a-3p, miR-3200-5p, miR-326, miR-33b-3p, miR-3619-3p, miR-3622a-5p, miR-3679-5p, miR-3691-5p, miR-4762-5p, miR-4792, miR-483-5p, miR-532-3p, miR-548a-3p, miR-942-5p
Lochhead et al. (2017)	Humanos (n = 32)	Tecido sinovial e fluido sinovial de pacientes com artrite de Lyme pós-infecciosa	Kit <i>miRNeasy</i> (Qiagen)	NGS (Illumina's MiSeq) qRT-PCR (Roche LC-480)	73	miR-146a** , miR-155** e miR-223**	miR-142**, miR-17** e miR-20a**

Kumar et al. (2022)	Carrapatos <i>Ixodes scapularis</i>	Glândulas salivares	Método TRIzol	qRT-PCR Mir-X miRNA TB Green kit (Takara Bio Inc)	23	isc-miR-317, isc-miR5310, iscmiR-2001, isc-miR-5307, isc- miR-71, isc-miR-87, nDS_002784743.1_12165, nDS_002664372.1_28027, nDS_002716687.1_21278, nDS_002620414.1_33611, e nDS_002680650.1_26098	isc-miR-153, isc- miR-1 , isc-miR-79, nDS_002871802.1_376, nDS_002633080.1_31953, nDS_002549652.1_43448, nDS_002537755.1_45711, nDS_002537755.1_45739, nDS_002861213.1_1750, nDS_002763926.1_14582, e nDS_002548557.1_43749
Debbarma et al. (2023)	Células humanas	Cultura de células de câncer de mama triplo-negativo	Kit <i>miRNeasy</i> (Qiagen)	miRCURY LNA SYBR Green PCR kit and miRNA-specific primers (Qiagen)	86	miR-206, miR-202-3p, miR-214- 3p, miR-20b-5p, miR-146a-5p , miR-16-5p, miR-101-3p	miR-22-3p, miR-423-5p, miR-133a- 3p, miR-29b-3p, let-7b-5p, miR-155- 5p, miR-200a-3p, miR-181a-5p , miR-145-5p, miR-143-3p
Victoria et al. (2023)	Células humanas	Co-cultura de fibroblastos dérmicos humanos estimulados com <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>miRNeasy</i> <i>Tissue/Cells</i> <i>Advanced Mini</i> <i>Kit</i> (Qiagen)	qRT-PCR (TaqMan - Applied Biosystems)	37	miR-146a , miR-296, miR-17, miR-1256, miR-125a, miR-204, miR-502, miR-124, miR-98, miR- 942, miR-223 , miR-203a	miR-103a, miR-182, miR-16, miR- 183, miR-27a, miR-181a , miR-181b, miR-101, miR-449, miR-139, miR- 29b, miR-767, miR-211, miR-29a- 3p, miR-200b, miR-29c, miR-29b, miR-29a-5p, miR-143

* - miRNA muito expresso apenas em uma das linhagens.

** - miRNA diferentemente expresso entre os grupos do estudo.

Negrito - miRNAs em comum entre estudos.

4.2 Descrição dos estudos por manifestação clínica

4.2.1 Infecção aguda inicial dérmica

Victoria et al sugerem que a infecção disseminada pela *B. burgdorferi* pode ter influência direta das interações entre vetor, hospedeiro e agente infeccioso no local da picada do carrapato (Victoria, 2023; Aranjuez, 2019; Wikel, 2013).

Nesse contexto, o estudo utilizou uma análise de alvos de miRNAs por engenharia reversa, aplicada ao transcriptoma e lesões cutâneas de eritema migratório em pacientes com a fase inicial da DL, e ao transcriptoma de fibroblastos dérmicos humanos em co-cultura, expostos a *Borrelia burgdorferi* por 24h para tentar identificar reguladores de miRNA nos humanos. Os autores utilizaram o *software* multiMiR R para acessar uma lista de interações miRNA-mRNA amplamente validadas experimentalmente, na plataforma miRTarBase. Em seguida, foram realizados testes hipergeométricos para avaliar a super-representação de alvos de miRNAs validados entre os genes diferencialmente expressos (DE) identificados nos dois conjuntos de dados (Victoria, 2023).

Para a extração de RNA total, foi utilizado o kit miRNeasy *Tissue/Cells Advanced* (Qiagen) e o sequenciamento de miRNAs foi feito por qRT-PCR (TaqMan). Dentre os 37 miRNAs diferencialmente expressos, o miR146a-5p apresentou uma regulação positiva significativa em FDHs expostos a *Borrelia burgdorferi*. Esses achados sugerem que o miR-146a-5p atua como um importante regulador da resposta inflamatória durante os estágios iniciais da infecção. Além disso, o papel do miR-146a-5p como um promissor biomarcador para a DL foi bastante destacado. Sua expressão está relacionada diretamente com a resposta inflamatória do hospedeiro à infecção, o que reforça seu potencial no esclarecimento da progressão da doença e na compreensão dos mecanismos de modulação imunológica associados a ela (Victoria, 2023).

4.2.2 Neuroborreliose

O estudo de Casselli mostra que a fisiopatologia envolvendo os sintomas neurológicos e cognitivos da DL ainda não são muito bem esclarecidos, mas que provavelmente existem processos inflamatórios envolvidos (Casselli, 2017; Myers, 2009; Ramesh, 2008). Diante disso, realizaram um estudo do perfil transcricional de alterações na expressão de miRNAs e genes para tentar entender melhor o processo inflamatório no sistema nervoso central (SNC). As

análises foram realizadas com culturas de células, mais especificamente os astrócitos primários, células encontradas em grande quantidade no SNC e essenciais na reciclagem de neurotransmissores, fornecimento de nutrientes e homeostase. Além disso, desempenham um papel fundamental na transferência e armazenamento de informações no cérebro, bem como na plasticidade sináptica (Casselli, 2017; Moraga-Amaro, 2014; Pekny, 2014).

Os autores utilizaram o miR-Neasy (Qiagen) para isolar os miRNAs e o sequenciamento de nova geração (SNG) foi realizado com o MiSeq (Illumina). O estudo identificou, após 48h de infecção dos astrócitos pela *Borrelia burgdorferi*, alteração em 38 miRNAs envolvidos em diversas vias de sinalização e adesão celular. Dentre eles, 11 foram destacados como regulados positivamente e 15 como regulados negativamente. Os autores ainda relatam que os miR-146b-1, miR-199a1 e miR-376a2 foram significativamente regulados positivamente depois das 48h da infecção. O miR-143-3p também foi regulado positivamente, mas não obteve significância estatística, pois parece ter uma variação considerável, dependendo do tratamento ao qual o paciente é submetido (Casselli, 2017).

4.2.3 Artrite e cardite de Lyme

Lochhead realizou dois estudos experimentais *in vivo* envolvendo camundongos com cardite e artrite de Lyme (Lochhead, 2014; Lochhead, 2015). Os estudos envolveram diferentes miRNAs para elucidar o envolvimento dessas moléculas na fisiopatologia da doença. Um dos estudos envolveu camundongos de três linhagens diferentes: B6, C3H e B6 IL^{-/-}. Os autores realizaram uma triagem do genoma de alterações de expressão dos miRNAs em articulações tibiotársicas de camundongos após uma e duas semanas da infecção. A extração do RNA total foi feita com o miR-Neasy (Qiagen) e a identificação de miRNAs foi feita por microarray (Agilent) (Lochhead, 2014).

Após duas semanas da infecção, os miR-21 e miR-146a se destacaram como altamente regulados positivamente nas articulações das três cepas de camundongos. A confirmação foi feita por qRT-PCR. O miR-155, cuja expressão é suprimida pela IL-10, foi regulado positivamente apenas na linhagem B6 IL^{-/-} (Lochhead, 2014; McCoy, 2010). Os autores destacam o miR146a como particularmente significativo, uma vez que demonstrou estar envolvido em diversos distúrbios inflamatórios e foi regulado positivamente nas três cepas, sugerindo que está provavelmente relacionado à resposta imunológica durante a infecção. Além disso, esse miRNA está envolvido na ativação do TLR2/NF- κ B (Receptor *Toll-Like* 2/Fator Nuclear kappa B) (Tabela 2), uma importante via no controle da infecção pela *B.*

burgdorferi (Alexopoulou, 2002; Behera, 2006; Bockenstedt, 2006; Bolz, 2004; Hirschfeld, 1999; Liu, 2004; Lochhead, 2014; Wooten, 2002), por ter como alvo os genes IRAK1 e TRAF6 (Lochhead, 2014; Taganov, 2006).

De acordo com os autores, o tecido cardíaco de camundongos também é alvo da infecção por *B. burgdorferi*, portanto foram pesquisadas evidências de que o miR-146a modula a inflamação durante a cardite de Lyme, uma vez que os camundongos são suscetíveis de uma forma independente do MHC. Além disso, mostram diferentes graus de severidade da doença. A cepa C3H apresenta uma cardite mais severa quando comparada à cepa B6, que parece ser mais resistente (Barthold, 1991; Lochhead, 2014; Montgomery, 2007; Ruderman, 1995).

Para avaliar o papel do miR-146a na modulação da inflamação cardíaca, camundongos B6, B6 miR-146a^{2/2} e C3H foram infectados com *Borrelia burgdorferi* por três semanas. Após esse período, os corações foram removidos e analisados quanto à carga bacteriana e à expressão de genes inflamatórios. A análise por qRT-PCR mostrou que a carga bacteriana nos camundongos B6 e B6 miR-146a^{2/2} foi semelhante e tendia a ser menor do que nos camundongos C3H. Além disso, a severidade das lesões cardíacas também foi avaliada, revelando que foram semelhantes entre B6 e B6 miR-146a^{2/2}, ambos apresentando menor gravidade em comparação aos camundongos C3H. A intensidade da expressão positiva não diferiu entre os camundongos B6 e aqueles deficientes em miR-146a, sugerindo que esse microRNA não exerce influência no mecanismo de inflamação no coração (Lochhead, 2014).

Em 2015, Lochhead e colaboradores estudaram a interação antagônica entre o miR-155 e a IL-10 durante a cardite e artrite de Lyme. Utilizaram camundongos C57BL/6 (B6 e B6.129P2-IL10TmCgn (Il10^{-/-})). O isolamento do RNA foi feito com o kit miRNeasy kit (Qiagen) e a identificação dos miRNAs foi feita com RT-PCR (Lochhead, 2015). Para avaliar se o miR-155 estava positivamente regulado nos tecidos de pele e cardíaco, as cepas infectadas foram analisadas após 3 semanas de infecção. O miR-155 se apresentou altamente expresso nos dois tecidos, em ambas as cepas, sugerindo um papel importante na regulação da inflamação durante a cardite de Lyme (Lochhead, 2015).

Já em 2017, Lochhead e colaboradores realizaram um estudo observacional onde os miRNAs foram avaliados no líquido sinovial de pacientes com artrite de Lyme persistente antes e após antibioticoterapia intravenosa e oral, e de tecido sinovial de pacientes tratados há meses. A purificação do RNA foi realizada com o kit miRNeasy (Qiagen), tanto em líquido sinovial quanto em tecido. Para avaliar a expressão de miRNAs no líquido sinovial, foi utilizado o kit

de qRT-PCR *miScript Human Serum & Plasma 384HC miRNA PCR arrays* e, no tecido sinovial, foi utilizado Sequenciamento de Nova Geração (*New Generation Sequencing - NSG*) *MiSeq Reagent Kit v2* (Illumina) (Lochhead, 2017).

Foram avaliados 32 pacientes com artrite de Lyme, onde 18 apresentavam amostras de líquido sinovial avaliáveis (Grupos 1 e 2) e 14 foram submetidos a uma sinovectomia artroscópica e tinham tecido sinovial disponível para análise (Grupo 3). Dentre os 18 pacientes com líquido sinovial coletado, 5 fizeram parte do Grupo 1, com infecção ativa por *B. burgdorferi* e os outros 13 pacientes compuseram o Grupo 2 por não apresentarem resposta completa à antibioticoterapia oral ou intravenosa (IV) (Lochhead, 2017).

Os participantes do Grupo 1 expressaram baixos níveis de 5 dos 6 miRNAs avaliados no estudo, incluindo miR-146a, miR-155, miR-142, miR-17 e miR-20a. No Grupo 2, os miRNAs miR-146a, miR-155, miR-142, miR-17 e miR-20a se apresentaram positivamente regulados, diferentemente do Grupo 1. Os autores sugerem que isso pode ocorrer porque a natureza da artrite foi alterada após a morte da bactéria nos pacientes pós-tratamento (Lochhead, 2017). O miR-223 foi o único miRNA positivamente regulado em ambos os grupos. Os autores mostram, ainda, que dois pacientes do Grupo 1 necessitaram de antibioticoterapia IV para resolução da artrite e apresentaram níveis mais altos de miR-142 e miR-223 quando comparados aos pacientes que fizeram apenas o tratamento oral. Os miR-155 e miR-142 apresentaram uma expressão de baixa a moderada nos dois pacientes cuja artrite foi curada após tratamento IV (Lochhead, 2017).

Os participantes do Grupo 3 não apresentavam infecção ativa e nem líquido sinovial disponível para análise. Um total de 73 miRNAs foram diferentemente expressos no tecido sinovial coletado após análise por miRNA-seq. Os autores destacam alguns dos miRNAs positivamente expressos: miR-146a, miR-155, miR-142 e miR-223 (Lochhead, 2017).

4.3 Descrição dos estudos envolvendo infecção por *Borrelia burgdorferi* em carrapatos e câncer

4.3.1 Saliva do carrapato

Kumar e colegas relatam que os pequenos RNAs não codificantes podem regular genes a nível pós-transcricional em diversos seres vivos, como por exemplo plantas e artrópodes, incluindo os carrapatos do gênero *Ixodes* (Bartel, 2004; Bartel, 2009; Carrington, 2003; Griffiths-Jones, 2008; Kumar, 2022; Lai, 2015). Nesse contexto, os autores realizaram uma

busca de miRNAs na saliva do *I. scapularis* infectados e não infectados com a *Borrelia burgdorferi*, com objetivo de compreender como os miRNAs salivares do carrapato podem influenciar a patogênese da doença. Utilizando o método do TRIzol, o RNA total foi extraído e os miRNAs foram identificados através da técnica de PCR. Os dados do sequenciamento foram aliados ao algoritmo miRDeep2 para avaliar os perfis de expressão (Kumar, 2022). Os resultados mostraram 23 miRNAs diferencialmente expressos, sendo 11 positivamente regulados e 12 negativamente expressos nas glândulas salivares infectadas. Destes, os autores destacam o isc-miR-71 e o isc-miR-87 por se apresentarem muito expressos, sugerindo um papel crucial na resposta do carrapato à infecção e um potencial para serem usados como biomarcadores na DL (Kumar, 2022).

4.3.2 Infecção e câncer de mama

Debbarma e colaboradores afirmam que a *Borrelia burgdorferi* está presente em vários tipos de câncer de mama. Os autores estudaram o efeito da bactéria na expressão de miRNAs em pacientes com câncer de mama, associando a ação da bactéria a um mau prognóstico (Dattwyler, 1991; Debbarma, 2023; Gaur, 2021; Livengood, 2006). Eles utilizaram duas linhagens de células cancerígenas (DA-MB-231 e HCC1806) e uma linhagem de células não cancerígenas de mama (MCF-10A). A extração do RNA foi feita utilizando o kit miRNeasy (Qiagen) e foi realizado qRT-PCR para identificar 86 miRNAs diferentemente expressos, sendo 38 positivamente regulados e 48 negativamente regulados (Debbarma, 2023). Foram selecionados 4 miRNAs alvo: miR-206, miR-16-5p, miR-214-3p e miR-20b-5p e todos eles estavam positivamente regulados nas células cancerígenas, quando comparado às células controle. O miR-206 foi o que mais apresentou um aumento significativo nas duas linhagens cancerígenas, quando comparado às células controle (Debbarma, 2023).

Tabela 2. Relação dos principais miRNAs identificados na revisão, principais manifestações as quais estão associados e principal via de regulação.

miRNA	Principal manifestação clínica em que atua	Principal via de regulação
miR-206	Câncer de mama e infecções	Regulação de MMP9, indução de TIMP3
miR-214-3p	Câncer de mama triplo-negativo, infecções por <i>Borrelia burgdorferi</i>	Via PI3K/Akt/mTOR
miR-16-5p	Câncer de mama, infecções bacterianas	Supressor tumoral, proliferação celular
miR-145	Doenças neuroinfecciosas, função da microglia	Sinalização IL4/STAT6
miR-146b	Doenças neuroinfecciosas, função da microglia	Sinalização NF- κ B e JAK-STAT
miR-143-3p	Doenças neuroinfecciosas, barreira hematoencefálica	Redução de junções estreitas
miR-135	Sintomas neurológicos, Síndrome da Doença de Lyme Pós-Tratamento (SDLPT)	Desregulação no SNC
miR-146a	Artrite de Lyme, doença inicial dérmica e resposta inflamatória	Regulação do NF- κ B
miR-155	Cardite de Lyme	Regulação de células mieloides
isc-miR-71	Resposta do carrapato à infecção por <i>Borrelia burgdorferi</i>	Resposta imune do carrapato
isc-miR-87	Resposta do carrapato à infecção por <i>Borrelia burgdorferi</i>	Resposta imune do carrapato

5. DISCUSSÃO

5.1 miRNAs envolvidos na patogênese da infecção por *Borrelia burgdorferi* em diferentes manifestações clínicas

5.1.1 Estágio inicial e fibroblastos dérmicos

A doença de Lyme é caracterizada pela desregulação imunológica e isso pode levar a posteriores complicações clínicas da doença. Por conta da limitação dos estudos existentes, o conhecimento sobre a transição entre as fases iniciais e tardias da doença de Lyme, particularmente no que diz respeito aos mecanismos de desregulação imunológica, ainda é insuficiente (Radolf, 2021; Victoria, 2023).

O miR-146a-5p é um miRNA amplamente caracterizado por seu papel na regulação negativa da resposta inflamatória, respondendo à ativação dos receptores Toll-like (TLRs) com a implementação de um ciclo de retroalimentação negativa. Esse ciclo é mediado pelo direcionamento de TRAF6, IRAK1 e IRAK2, o que reduz a sinalização dos TLRs e limita a função do NF- κ B, diminuindo a ativação de sinais pró-inflamatórios como IL-8 e INF γ . Dessa forma, o miR-146a-5p modula a intensidade da inflamação após a ativação da resposta imune inata (Victoria, 2023).

No contexto da doença de Lyme, especificamente nas lesões de eritema migrante e fibroblastos dérmicos humanos estimulados por *Borrelia burgdorferi*, observou-se um aumento na expressão de miR-146a-5p, o que contraria a previsão inicial de repressão dependente de *B. burgdorferi* citada pelos autores. A manipulação dos níveis de miR-146a-5p, seja por superexpressão ou inibição, alterou significativamente a expressão de genes-alvo como IL6, CXCL10 e IRAK2. Esses resultados indicam que, embora o miR-146a-5p desempenhe um papel na modulação da resposta inflamatória, a interação entre *B. burgdorferi* e a regulação desse miRNA pode ser complexa, influenciando a resposta imune e os processos inflamatórios na manifestação dérmica da DL (Victoria, 2023).

5.1.2 Neuroborreliose

Alguns microRNAs estão associados à inflamação e função de células da microglia, como por exemplo o miR-145, que atua na sinalização IL4/STAT6 e o miR-146b, envolvido na sinalização NF- κ B e JAK-STAT. MicroRNAs conhecidos por estarem implicados na inflamação e função celular em outro tipo de célula glial, microglia, foram observados,

incluindo miR145 (sinalização IL4/STAT6) e miR146b (sinalização NF- κ B e JAK-STAT) contribuem para ativação alternativa, sinalização IL4/STAT6, sinalização p53 (Casselli, 2017).

O miR-143-3p foi descrito por Bai e colaboradores. como responsável por comprometer a integridade da barreira hematoencefálica por reduzir a expressão da proteína de junção estreita em resposta ao tratamento com metanfetamina, onde a inibição desse miRNA foi pelo uso de um antagomir demonstrou proteção contra esses efeitos (Casselli, 2017; Bai, 2016).

Outros diversos miRNAs também foram identificados em outros modelos de doenças ou distúrbios do sistema nervoso central (SNC), como por exemplo o miR-135 que, quando desregulado, pode ser associado à ansiedade e depressão, interferindo inclusive em estudos com tratamentos antidepressivos em camundongos. Tendo em vista a grande semelhança entre essas condições e os sintomas apresentados pela Síndrome da Doença de Lyme Pós-tratamento (SDLPT), esses miRNAs podem ser utilizados tanto como biomarcadores, como alvos terapêuticos em condições semelhantes (Casselli, 2017; Hooper, 2007; Issler, 2014; Komaroff, 2015).

5.1.3 Artrite de Lyme

O miR-146a atua no NF- κ B como um regulador de retroalimentação negativa. Ele é induzido por IL-1 β e por receptores Toll-like (TLRs), incluindo o TLR2, e age inibindo moléculas adaptadoras da via de sinalização do NF- κ B, como TRAF6 e IRAK1. Dessa forma, o miR-146a reduz a ativação do NF- κ B, contribuindo para a homeostase imunológica *in vivo* e reduzindo a inflamação na artrite (Lochhead, 2014).

Pacientes antes da terapia antibiótica apresentaram alta infiltração de neutrófilos no líquido sinovial e níveis elevados de miR-223. Em contraste, os miR-146a, miR-155 e miR-142 estavam em níveis baixos. Essa baixa expressão, especialmente de miR-146a e miR-155, indica uma regulação rigorosa da sinalização inflamatória TLR/NF- κ B, apesar da presença de ligantes de TLR de origem espiroquetal (Lochhead, 2017).

A expressão de miRNAs em pacientes com artrite de Lyme pós-infecciosa se assemelha à da artrite reumatoide, com níveis elevados de miR-155, miR-146a e miR-223 no líquido sinovial e tecido sinovial. Estudos em camundongos mostram que miR-155 e miR-223 agravam a artrite, enquanto miR-146a reduz a inflamação. Diferente da artrite reumatoide, cujo gatilho inicial é incerto, a artrite de Lyme tem causa conhecida: a infecção por *Borrelia burgdorferi*,

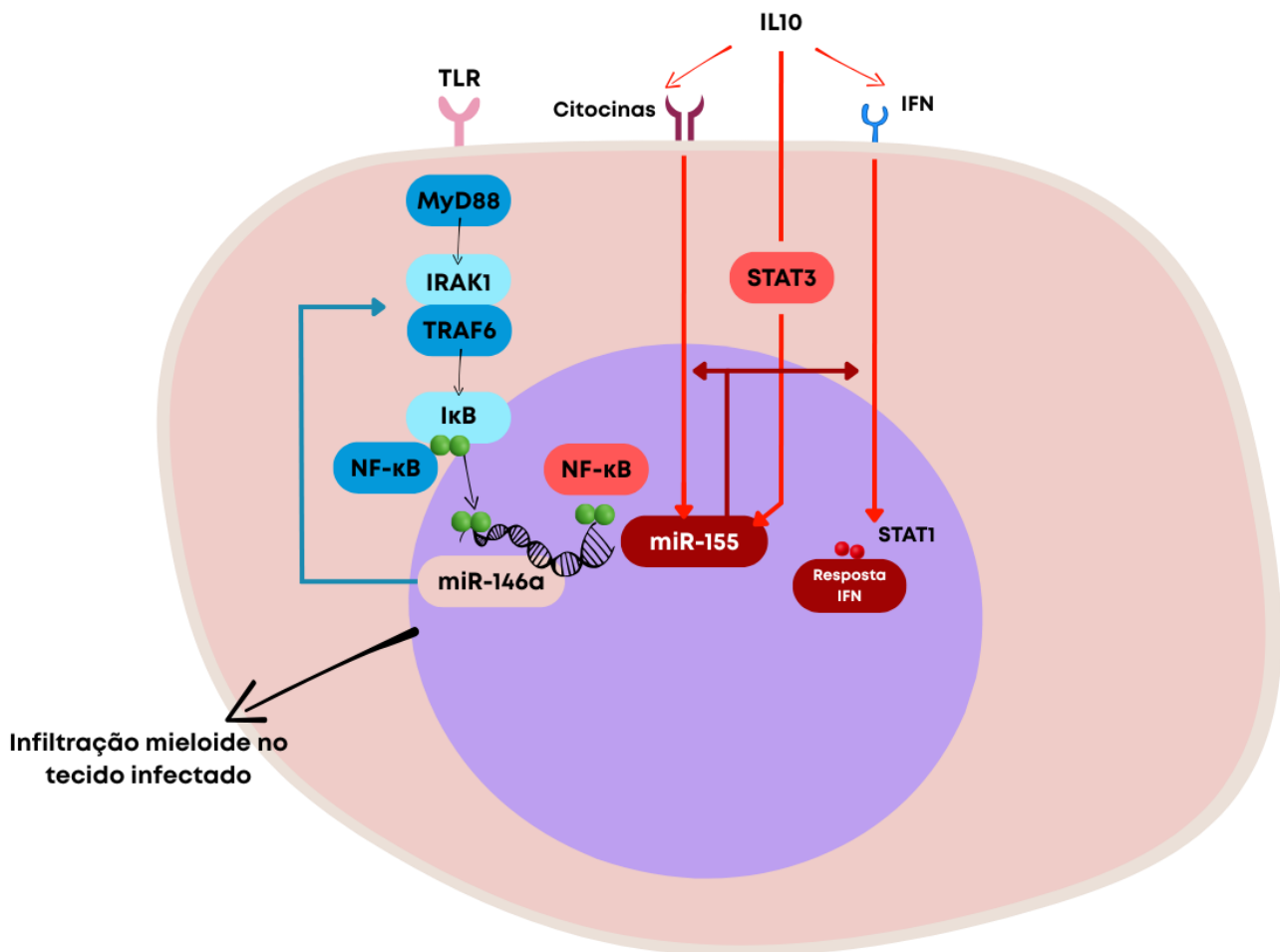
permitindo o estudo da resposta imune desde o início. Comparar pacientes com artrite responsiva e pós-infecciosa pode revelar fatores genéticos e regulatórios que influenciam a progressão da doença (Lochhead, 2017).

5.1.4 Cardite de Lyme

A IL-10 é uma citocina essencial para controlar a inflamação, reduzindo a sinalização de IFN γ , inibindo NF- κ B e suprimindo macrófagos e neutrófilos (Couper, 2018). A desregulação do miR-155 em camundongos deficientes em IL-10 levou à hiperativação de células mieloides, aumento da produção de anticorpos e níveis elevados de IFN γ . Tanto o miR-155 quanto a IL-10 foram fundamentais para proteger contra a inflamação cardíaca e a cardite. Além disso, o desenvolvimento da artrite de Lyme e as respostas Th1 foram principalmente mediadas por efeitos da IL-10 independentes do miR-155, destacando o papel protetor dessas moléculas na limitação da cardite na Doença de Lyme (Lochhead, 2015).

Lochhead sugere que tanto a IL-10 quanto o miR-155 são importantes para a proteção contra a inflamação cardíaca na Doença de Lyme. No entanto, os efeitos do miR-155 na resposta inflamatória, como a hiperativação de células mieloides e aumento de anticorpos, ocorrem em camundongos deficientes em IL-10. Isso implica que, embora miR-155 e IL-10 desempenhem papéis fundamentais na regulação da resposta imunológica, a IL-10 pode atenuar a ação do miR-155 em alguns aspectos da inflamação, como na cardite, onde ambos exercem efeitos protetores. Em resumo, a IL-10 parece exercer efeitos independentes de miR-155 para mediar a proteção contra a inflamação cardíaca (Lochhead, 2015).

Figura 8. Principais vias de regulação dos miR-146a e miR-155 durante infecção pela *Borrelia burgdorferi*.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Legenda: Em azul, destaca-se como o miR-146a regula negativamente o NF-κB, inibindo moléculas adaptadoras como TRAF6 e IRAK1, e reduz a ativação inflamatória, contribuindo para a homeostase imunológica e o controle da inflamação na artrite e na infecção precoce por DL. A IL-10 controla a inflamação reduzindo a sinalização de IFN e inibindo o NF-κB, suprimindo macrófagos e neutrófilos, conforme destacado em vermelho. IL-10 = Interleucina 10; IFN = Interferon.

5.1.5 Câncer de mama e infecções

O miR-206 tem se destacado como um biomarcador, especialmente devido à sua expressão elevada em câncer de mama (Quan, 2018). Esse microRNA está associado à regulação de MMP9 e desempenha um papel importante na transformação hemorrágica do acidente vascular cerebral cardioembólico (Zheng, 2019), além de influenciar a indução de TIMP3 (Fu, 2016). Sua expressão também é aumentada em infecções micobacterianas, o que sugere sua participação na resposta imune (Wright, 2021). A regulação de vias envolvidas na

remodelação da matriz extracelular e na resposta inflamatória torna o miR-206 um alvo de interesse em estudos sobre oncologia e doenças infecciosas.

O miR-214-3p é considerado um oncogene, com sua expressão aumentada associada à progressão do câncer de mama triplo-negativo. Ele afeta a via PI3K/Akt/mTOR, promovendo o desenvolvimento tumoral (Zhang, 2021). Além disso, sua expressão é diferencialmente regulada em astrócitos humanos primários infectados por *B. burgdorferi*, sugerindo seu envolvimento em processos inflamatórios e patológicos relacionados à infecção (Casselli, 2017). Essas características destacam o miR-214-3p como um biomarcador relevante tanto para o câncer quanto para doenças infecciosas.

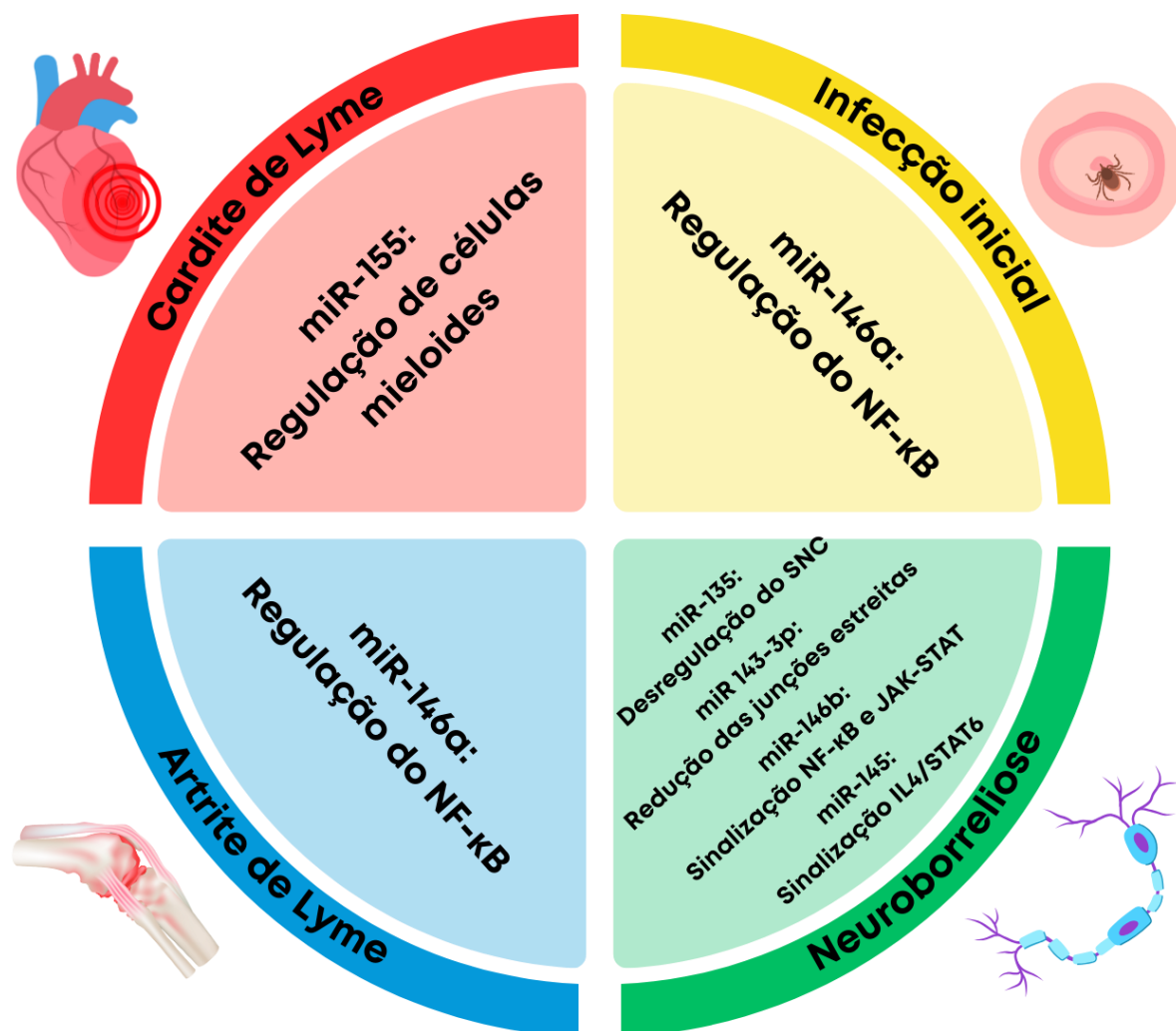
O miR-16-5p é um supressor tumoral, cuja expressão aumentada leva à inibição do progresso do ciclo celular e à redução da proliferação das células do câncer de mama (Wang, 2021). Sua expressão desregulada foi observada em células epiteliais gástricas infectadas por *H. pylori*, indicando um papel na resposta inflamatória e no desenvolvimento de patologias associadas a infecções bacterianas (Cui, 2018). Esses aspectos destacam o miR-16-5p como um potencial biomarcador para cânceres e doenças gástricas.

O miR-20b-5p é um oncogene, cuja expressão aumentada resulta em maior migração e proliferação das células do câncer de mama (Xia, 2020). Ele possibilita o desenvolvimento tumoral e influencia a expressão do gene PTEN, um regulador chave no controle do crescimento celular (Zhou, 2014). Essas características fazem do miR-20b-5p um biomarcador relevante no estudo e monitoramento do câncer de mama.

5.1.6 miRNAs presentes na saliva do *Ixodes scapularis*

A pesquisa sobre miRNAs na saliva do carrapato *Ixodes scapularis* identificou 23 miRNAs diferencialmente expressos entre carrapatos infectados e não infectados por *Borrelia burgdorferi*. Dentre eles, os miRNAs isc-miR-71 e isc-miR-87 se destacaram pela alta expressão, sugerindo um papel crucial na resposta do carrapato à infecção. Esses miRNAs têm potencial como biomarcadores para a doença de Lyme, mas novos estudos são necessários para esclarecer seu envolvimento com o curso clínico da doença em humanos.

Figura 9. Esquema das principais vias de regulação dos miRNAs envolvidos na patogênese das diferentes manifestações clínicas da doença de Lyme.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Legenda: Durante a infecção inicial da doença, o miR-146a consegue atuar modulando o processo inflamatório através da regulação negativa de NF-κB, assim como na artrite de Lyme. Na cardite de Lyme, o miR-155 regula as células mieloides, aumentando a liberação de citocinas durante a inflamação. Os miR-135, miR-143-3p, miR-146b e miR-145 regulam a inflamação na neuroborreliose através de mecanismos como redução das junções estreitas, sinalização NF-κB e JAK-STAT e sinalização IL4/STAT6.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa sobre miRNAs na doença de Lyme revela uma série de microRNAs que parecem estar relacionados aos mecanismos de patogênese da *Borrelia burgdorferi*, alguns deles apresentam potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos, envolvidos em processos inflamatórios e na resposta imune. miRNAs como miR-206, miR-214-3p, miR-146a, miR-155 e outros desempenham papéis cruciais na regulação da inflamação, tanto na fase aguda quanto em complicações pós-tratamento, como a Síndrome Pós-Tratamento da Doença de Lyme (SDLPT). miRNAs específicos, como o miR-146a-5p e miR-155, têm implicações no controle da resposta inflamatória e na proteção contra danos teciduais, destacando-se especialmente na artrite e cardite associadas à doença. Além disso, miRNAs encontrados na saliva do carrapato *Ixodes scapularis*, como isc-miR-71 e isc-miR-87, abrem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e compreensão da patogênese da Lyme. A continuidade dos estudos sobre esses miRNAs pode fornecer importantes avanços no entendimento da doença, diagnóstico, monitoramento e tratamento da doença de Lyme.

Nesse contexto, existem muitas variáveis que dificultam o uso de miRNAs como biomarcadores, já que um único miRNA pode estar envolvido em diferentes condições clínicas. Apesar disso, os miRNAs apresentam potencial para serem utilizados como biomarcadores e auxiliar no diagnóstico da doença de Lyme em diferentes fases da doença, mas essas pequenas moléculas ainda não foram totalmente exploradas nessa infecção, portanto, novos estudos são necessários para destacar melhor quais desses miRNAs são realmente fidedignos, assim como entender melhor a sua atuação em diferentes vias do sistema imunológico durante a infecção pela *Borrelia burgdorferi*.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUERO-ROSENFELD, Maria E.; WANG, Guiqing; SCHWARTZ, Ira; WORMSER, Gary P. Diagnosis of Lyme Borreliosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 3, p. 484-509, 2005.
- ALEXOPOULOU, Lena; THOMAS, Venetta; SCHNARE, Markus; LOBET, Yves; ANGUITA, Juan; SCHOEN, Robert T.; MEDZHITOV, Ruslan; FIKRIG, Erol; FLAVELL, Richard A. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. **Nature Medicine**, v. 8, n. 8, p. 878-884, 2002.
- ANDERSON, Cassidy; BRISSETTE, Catherine A. The brilliance of *Borrelia*: mechanisms of host immune evasion by Lyme disease-causing spirochetes. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 281, 2021.
- ANSEL, K. Mark; HARRIS, Ruth B. S.; CYSTER, Jason G. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity. **Immunity**, v. 16, n. 1, p. 67-76, 2002.
- ARANJUEZ, George F.; KUHN, Hunter W.; ADAMS, Philip P.; JEWETT, Mollie W. *Borrelia burgdorferi* bbb13 is critical for spirochete population expansion in the skin during early infection. **Infection and Immunity**, v. 87, n. 5, p. e00887-18, 2019.
- ARVIKAR, Sheila L.; STEERE, Allen C. Lyme arthritis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 36, n. 3, p. 563-577, 2022.
- AZIZ, Faisal. The emerging role of miR-223 as novel potential diagnostic and therapeutic target for inflammatory disorders. **Cellular Immunology**, v. 303, p. 1-6, 2016.
- BADAWI, Alaa. The potential of omics technologies in Lyme disease biomarker discovery and early detection. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 85-102, 2016.
- BAI, Ying; ZHANG, Yuan; HUA, Jun; YANG, Xiangyu; ZHANG, Xiaotian; DUAN, Ming; ZHU, Xinjian; HUANG, Wenhui; CHAO, Jie; ZHOU, Rongbin. Silencing microRNA-143 protects the integrity of the blood-brain barrier: implications for methamphetamine abuse. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2016.

BARTEL, D. P. MicroRNAs. **Cell**, v. 116, n. 2, p. 281-297, 2004.

BARTEL, David P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. **Cell**, v. 136, n. 2, p. 215-233, 2009.

BARTHOLD, S.W.; PERSING, D.H.; ARMSTRONG, A.L.; PEEPLES, R.A. Kinetics of *Borrelia burgdorferi* dissemination and evolution of disease after intradermal inoculation of mice. **The American Journal of Pathology**, v. 139, n. 2, p. 263-273, 1991.

BEHERA, Aruna K.; HILDEBRAND, Ethan; BRONSON, Roderick T.; PERIDES, George; UEMATSU, Satoshi; AKIRA, Shizuo; HU, Linden T. MyD88 Deficiency Results in Tissue-Specific Changes in Cytokine Induction and Inflammation in Interleukin-18-Independent Mice Infected with *Borrelia burgdorferi*. **Infection And Immunity**, v. 74, n. 3, p. 1462-1470, 2006.

BENCOSME-CUEVAS, Emily; KIM, Tae Kwon; NGUYEN, Thu-Thuy; BERRY, Jacquie; LI, Jianrong; ADAMS, Leslie Garry; SMITH, Lindsey A.; BATOOL, Syeda Areeha; SWALE, Daniel R.; KAUFMANN, Stefan H. E. *Ixodes scapularis* nymph saliva protein blocks host inflammation and complement-mediated killing of Lyme disease agent, *Borrelia burgdorferi*. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, v. 13, 2023.

BOCKENSTEDT, Linda K.; LIU, Nengyin; SCHWARTZ, Ira; FISH, Durland. MyD88 Deficiency Enhances Acquisition and Transmission of *Borrelia burgdorferi* by *Ixodes scapularis* Ticks. **Infection And Immunity**, v. 74, n. 4, p. 2154-2160, 2006.

BOLZ, Devin D.; SUNDSBAK, Rhianna S.; MA, Ying; AKIRA, Shizuo; KIRSCHNING, Carsten J.; ZACHARY, James F.; WEIS, John H.; WEIS, Janis J. MyD88 Plays a Unique Role in Host Defense but Not Arthritis Development in Lyme Disease. **The Journal Of Immunology**, v. 173, n. 3, p. 2003-2010, 2004.

BRANDA, John A.; STEERE, Allen C. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 2, 2021.

BRASE, Jan C; WUTTIG, Daniela; KUNER, Ruprecht; SÜLTSMANN, Holger. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. **Molecular Cancer**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 306, 2010.

BRISSON, Dustin; DRECKTRAH, Dan; EGGERS, Christian H.; SAMUELS, D. Scott. Genetics of *Borrelia burgdorferi*. **Annual Review Of Genetics**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 515-536, 2012.

CABELLO, Felipe C.; EMBERS, Monica E.; NEWMAN, Stuart A.; GODFREY, Henry P. *Borrelia burgdorferi* Antimicrobial-Tolerant Persistence in Lyme Disease and Posttreatment Lyme Disease Syndromes. **Mbio**, v. 13, n. 3, 2022.

CAO, Yongguo; ROSEN, Connor; ARORA, Gunjan; GUPTA, Akash; BOOTH, Carmen J.; MURFIN, Kristen E.; CERNY, Jiri; LOPEZ, Alejandro Marin; CHUANG, Yu-Min; TANG, Xiaotian. An *Ixodes scapularis* Protein Disulfide Isomerase Contributes to *Borrelia burgdorferi* Colonization of the Vector. **Infection And Immunity**, v. 88, n. 12, 2020.

CARLSSON, Hanna; EKERFELT, Christina; HENNINGSSON, Anna J.; BRUDIN, Lars; TJERNBERG, Ivar. Subclinical Lyme borreliosis is common in south-eastern Sweden and may be distinguished from Lyme neuroborreliosis by sex, age and specific immune marker patterns. **Ticks And Tick-Borne Diseases**, v. 9, n. 3, p. 742-748, 2018.

CARRINGTON, James C.; AMBROS, Victor. Role of MicroRNAs in Plant and Animal Development. **Science**, v. 301, n. 5631, p. 336-338, 2003.

CASJENS, Sherwood R.; MONGODIN, Emmanuel F.; QIU, Wei-Gang; DUNN, John J.; LUFT, Benjamin J.; FRASER-LIGGETT, Claire M.; SCHUTZER, Steve E. Whole-Genome Sequences of Two *Borrelia afzelii* and Two *Borrelia garinii* Lyme Disease Agent Isolates. **Journal Of Bacteriology**, v. 193, n. 24, p. 6995-6996, 2011.

CASSELLI, Timothy; QURESHI, Humaira; PETERSON, Elizabeth; PERLEY, Danielle; BLAKE, Emily; JOKINEN, Bradley; ABBAS, Ata; NECHAEV, Sergei; WATT, John A.; DHASARATHY, Archana. MicroRNA and mRNA Transcriptome Profiling in Primary Human Astrocytes Infected with *Borrelia burgdorferi*. **Plos One**, v. 12, n. 1, p. e0170961, 2017.

CHAN, Kamfai; MARRAS, Salvatore Ae; PARVEEN, Nikhat. Sensitive multiplex PCR assay to differentiate Lyme spirochetes and emerging pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti*. **Bmc Microbiology**, [S.L.], v. 13, n. 1, 2013.

COBURN, Jenifer; GARCIA, Brandon; HU, Linden T.; JEWETT, Mollie W.; KRAICZY, Peter; NORRIS, Steven J.; SKARE, Jon. Lyme Disease Pathogenesis. **Current Issues In Molecular Biology**, p. 473-518, 2022.

COUMOU, Jeroen; NARASIMHAN, Sukanya; TRENTelman, Jos J.; WAGEMAKERS, Alex; KOETSVELD, Joris; ERSOZ, Jasmin I.; OEI, Anneke; FIKRIG, Erol; HOVIUS, Joppe W. *Ixodes scapularis* dystroglycan-like protein promotes *Borrelia burgdorferi* migration from the gut. **Journal Of Molecular Medicine**, v. 94, n. 3, p. 361-370, 2015.

COUPER, Kevin N.; BLOUNT, Daniel G.; RILEY, Eleanor M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. **Journal of immunology**. 2008; 180(9):5771–7.

CUI, L.; MARKOU, A.; STRATTON, C.W.; LIANIDOU, E. Diagnosis and Assessment of Microbial Infections with Host and Microbial MicroRNA Profiles. **Adv. Tech. Diagn. Microbiol.** 2018, 563–597.

DATTWYLER, Raymond J; LUFT, Benjamin J. Overview of the Clinical Manifestations of *Borrelia burgdorferi* Infection. **Canadian Journal Of Infectious Diseases And Medical Microbiology**, v. 2, n. 2, p. 61-63, 1991.

DAVIS, Ian R. C.; MCNEIL, Shelly A.; ALLEN, Wanda; MACKINNON-CAMERON, Donna; LINDSAY, L. Robbin; BERNAT, Katarina; DIBERNARDO, Antonia; LEBLANC, Jason J.; HATCHETTE, Todd F. Performance of a Modified Two-Tiered Testing Enzyme Immunoassay Algorithm for Serologic Diagnosis of Lyme Disease in Nova Scotia. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 7, 2020.

DEBBARMA, Ananya; MANSOLF, Miranda; KHATRI, Vishwa A.; VALENTINO, Justine A.; SAPI, Eva. Effect of *Borrelia burgdorferi* on the Expression of miRNAs in Breast Cancer and Normal Mammary Epithelial Cells. **Microorganisms**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 1475, 2023.

DENNIS, D. T.; HAYES, E. B.. Epidemiology of Lyme borreliosis. **Lyme Borreliosis: biology, epidemiology and control**, p. 251-280, 2002.

DIDONATO, Joseph A.; MERCURIO, Frank; KARIN, Michael. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. **Immunological Reviews**, v. 246, n. 1, p. 379-400, 2012.

DUMES, Abigail A. Lyme Disease and the Epistemic Tensions of “Medically Unexplained Illnesses”. **Medical Anthropology**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 441-456, 2019.

DUNHAM-EMS, Star M.; CAIMANO, Melissa J.; PAL, Utpal; WOLGEMUTH, Charles W.; EGGERS, Christian H.; BALIC, Anamaria; RADOLF, Justin D. Live imaging reveals a biphasic mode of dissemination of *Borrelia burgdorferi* within ticks. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 119, n. 12, p. 3652-3665, 2009.

FLYNN, Connor; IGNASZAK, Anna. Lyme Disease Biosensors: a potential solution to a diagnostic dilemma. **Biosensors**, v. 10, n. 10, p. 137, 2020.

FRASER, Claire M.; CASJENS, Sherwood; HUANG, Wai Mun; SUTTON, Granger G.; CLAYTON, Rebecca; LATHIGRA, Raju; WHITE, Owen; KETCHUM, Karen A.; DODSON, Robert; HICKEY, Erin K. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. **Nature**, v. 390, n. 6660, p. 580-586, 1997.

FU, Xiangdong.; ZENG, Lihong.; LIU, Zhi.; KE, Xue.; LEI, Lin.; LI, Guabao. MicroRNA-206 regulates the secretion of inflammatory cytokines and MMP9 expression by targeting TIMP3 in *Mycobacterium tuberculosis*-infected THP-1 human macrophages. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2016, 477, 167–173.

GARCIA-ELIAS, Anna; ALLOZA, Leonor; PUIGDECANET, Eulàlia; NONELL, Lara; TAJES, Marta; CURADO, Joao; ENJUANES, Cristina; DÍAZ, Oscar; BRUGUERA, Jordi; MARTÍ-ALMOR, Julio. Defining quantification methods and optimizing protocols for microarray hybridization of circulating microRNAs. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

GAUR, Gauri; SAWANT, Janhavi Y.; CHAVAN, Ankita S.; KHATRI, Vishwa A.; LIU, Yueh-Hsin; ZHANG, Min; SAPI, Eva. Effect of Invasion of *Borrelia burgdorferi* in Normal and Neoplastic Mammary Epithelial Cells. **Antibiotics**, v. 10, n. 11, p. 1295, 2021.

GRIFFITHS-JONES, S.; SAINI, H. K.; VAN DONGEN, S.; ENRIGHT, A. J. miRBase: tools for microRNA genomics. **Nucleic Acids Research**, v. 36, n. 1, p. D154-D158, 2007.

GUÉRIN, Mickaël; SHAWKY, Marc; ZEDAN, Ahed; OCTAVE, Stéphane; AVALLE, Bérangère; MAFFUCCI, Irene; PADIOLLEAU-LEFÈVRE, Séverine. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations. **Bmc Microbiology**, v. 23, n. 1, 2023.

HANEKLAUS, M.; GERLIC, M.; O'NEILL, L. A. J.; MASTERS, S. L. MiR-223: infection, inflammation and cancer. **Journal Of Internal Medicine**, v. 274, n. 3, p. 215-226, 2013.

HATCHETTE, T.; LINDSAY, R. Modified two-tiered testing algorithm for Lyme disease serology: the Canadian context. *Canada Communicable Disease Report* 46, 125–131 (2020).

HIRSCHFELD, M.; KIRSCHNING, C. J.; SCHWANDNER, R.; WESCHE, H.; WEIS, J. H.; WOOTEN, R. M.; WEIS, J. J. Cutting edge: inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2. **Journal of Immunology**, v. 163, n. 5, p. 2382-2386, 1999.

HOOVER, M. Myalgic encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research. **Journal Of Clinical Pathology**, v. 60, n. 5, p. 466-471, 2006.

ISSLER, Orna; HARAMATI, Sharon; PAUL, Evan D.; MAENO, Hiroshi; NAVON, Inbal; ZWANG, Rayya; GIL, Shosh; MAYBERG, Helen S.; DUNLOP, Boadie W.; MENKE, Andreas. MicroRNA 135 Is Essential for Chronic Stress Resiliency, Antidepressant Efficacy, and Intact Serotonergic Activity. **Neuron**, v. 83, n. 2, p. 344-360, 2014.

JAUROS-HEIPKE, S.; FUCHS, R.; MOTZ, M.; PREAC-MURSIC, V.; SCHWAB, E.; SOUTSCHEK, E.; WILL, G.; WILSKE, B.. Genetic heterogeneity of the genes coding for the outer surface protein C (OspC) and the flagellin of *Borrelia burgdorferi*. **Medical Microbiology And Immunology**, v. 182, n. 1, 1993.

JORGE, A. L.; PEREIRA, E. R.; OLIVEIRA, C. S.; FERREIRA, E. S.; MENON, E. T. N.; DINIZ, S. N.; PEZUK, J. A. MicroRNAs: understanding their role in gene expression and cancer. **Einstein**, São Paulo, v. 19, 2021.

KAISER, R.; RAUER, S. Advantage of recombinant borrelial proteins for serodiagnosis of neuroborreliosis. **Journal Of Medical Microbiology**, v. 48, n. 1, p. 5-10, 1999.

KIM, T. K.; TIRLONI, L.; BENCOSME-CUEVAS, E.; KIM, T. H.; DIEDRICH, J. K.; YATES, J. R.; MULENGA, A. *Borrelia burgdorferi* infection modifies protein content in saliva of *Ixodes scapularis* nymphs. **Bmc Genomics**, v. 22, n. 1, 2021.

KOMAROFF, A. L. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a real illness. **Annals Of Internal Medicine**, v. 162, n. 12, p. 871-872, 2015.

KROH, E. M.; PARKIN, R. K.; MITCHELL, P. S.; TEWARI, M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). **Methods**, v. 50, n. 4, p. 298-301, 2010.

KUMAR, D.; DOWNS, L. P.; EMBERS, M.; FLYNT, A. S.; KARIM, S. Identification of microRNAs in the Lyme Disease Vector *Ixodes scapularis*. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, p. 5565, 2022.

LAGER, M.; FALLER, M.; WILHELMSSON, P.; KJELLAND, V.; ANDREASSEN, Å.; DARGIS, R.; QUARSTEN, H.; DESSAU, R.; FINGERLE, V.; MARGOS, G. Molecular detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato – An analytical comparison of real-time PCR protocols from five different Scandinavian laboratories. **Plos One**, v. 12, n. 9, p. e0185434, 2017.

LAI, E. C. Two decades of miRNA biology: lessons and challenges. **Rna**, v. 21, n. 4, p. 675-677, 2015.

LARDIERI, G.; SALVI, A.; CAMERINI, F.; CHÍCO, M.; TREVISAN, G.. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. **The Lancet**, v. 342, n. 8869, p. 490, 1993.

LEGLER, D. F.; LOETSCHER, M.; ROOS, R. S.; CLARK-LEWIS, I.; BAGGIOLINI, M.; MOSER, B. B Cell-attracting Chemokine 1, a Human CXC Chemokine Expressed in Lymphoid Tissues, Selectively Attracts B Lymphocytes via BLR1/CXCR5. **The Journal Of Experimental Medicine**, v. 187, n. 4, p. 655-660, 1998.

LEVISCHI JUNIOR, C. E. Facial Paralysis Due to Brazilian Lyme Disease: a case report and literature review. **Cureus**, v. 15, n. 11, p. e48748, 2023

LEVISCHI JUNIOR, C. E. Recurrent Facial Paralysis in a 14-Year-Old Due to Brazilian Lyme Disease: a case report. **Cureus**, v. 16, n. 11, p. e73843, 2024.

LI, H; SONG, S.; SHI, A.; HU, S. Identification of Potential lncRNA-miRNA-mRNA Regulatory Network Contributing to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. **Journal Of Cardiovascular Development And Disease**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 168, 2024.

LIU, J.; ZHOU, F.; GUAN, Y.; MENG, F.; ZHAO, Z.; SU, Qi; BAO, W.; WANG, X.; ZHAO, J.; HUO, Z. The Biogenesis of miRNAs and Their Role in the Development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 572, 2022.

LIU, N.; MONTGOMERY, R. R.; BARTHOLD, S. W.; BOCKENSTEDT, L. K. Myeloid Differentiation Antigen 88 Deficiency Impairs Pathogen Clearance but Does Not Alter Inflammation in *Borrelia burgdorferi*-Infected Mice. **Infection And Immunity**, v. 72, n. 6, p. 3195-3203, 2004.

LIVENGGOOD, J. A.; GILMORE, R. D. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. **Microbes And Infection**, v. 8, n. 14-15, p. 2832-2840, 2006.

LOCHHEAD, R. B.; MA, Y.; ZACHARY, J. F.; BALTIMORE, D.; ZHAO, J. L.; WEIS, J. H.; O'CONNELL, R. M.; WEIS, J. J. MicroRNA-146a Provides Feedback Regulation of Lyme Arthritis but Not Carditis during Infection with *Borrelia burgdorferi*. **Plos Pathogens**, v. 10, n. 6, p. e1004212, 2014.

LOCHHEAD, R. B.; STRLE, K.; KIM, N. D.; KOHLER, M. J.; ARVIKAR, S. L.; AVERSA, J. M.; STEERE, A. C. MicroRNA Expression Shows Inflammatory Dysregulation and Tumor-Like Proliferative Responses in Joints of Patients With Postinfectious Lyme Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 5, p. 1100-1110, 2017.

LOCHHEAD, R. B.; ZACHARY, J. F.; ROSA, L. D.; MA, Y.; WEIS, J. H.; O'CONNELL, R. M.; WEIS, J. J. Antagonistic Interplay between MicroRNA-155 and IL-10 during Lyme Carditis and Arthritis. **Plos One**, v. 10, n. 8, p. e0135142, 2015.

LOHR, B.; FINGERLE, V.; NORRIS, D. E.; HUNFELD, K. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: current state of the art and future perspectives. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, v. 55, n. 4, p. 219-245, 2018.

MANTOVANI, E. et al. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil: is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 4, p. 443-456, 2007.

MARQUES, A. R.; STRLE, F.; WORMSER, G. P. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 2017-2024, 2021.

MARQUES, A. R.; STRLE, F.; WORMSER, G. P. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. **Emerging Infectious Diseases**. 2021.

MAVIN, S.; EVANS, R.; MILNER, R M; CHATTERTON, J M W; HO-YEN, D O. Local *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* strains in a single mixed antigen improves western blot sensitivity. **Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 62, n. 6, p. 552-554, 2009.

MAVIN, S.; MILNER, R. M.; EVANS, R.; CHATTERTON, J. M. W.; JOSS, A. W. L.; HO-YEN, D. O. The use of local isolates in Western blots improves serological diagnosis of Lyme disease in Scotland. **Journal Of Medical Microbiology**, v. 56, n. 1, p. 47-51, 2007.

MCCOY, C. E.; SHEEDY, F. J.; QUALLS, J. E.; DOYLE, S. L.; QUINN, S. R.; MURRAY, P. J.; O'NEILL, L. A. J. IL-10 Inhibits miR-155 Induction by Toll-like Receptors. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 285, n. 27, p. 20492-20498, 2010.

MEAD, P. Epidemiology of Lyme Disease. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 495-521, 2022.

MONIUSZKO, A.; DUNAJ, J.; ŚWIĘCICKA, I.; ZAMBROWSKI, G.; CHMIELEWSKA-BADORA, J.; ŚUKIEWICZ-SOBCZAK, W.; ZAJKOWSKA, J.; CZUPRYNA, P.; KONDRUSIK, M.; GRYGORCZUK, S. Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia spp.* in patients with tick-borne encephalitis. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 10, p. 1835-1841, 2014.

MICHELL-ROBINSON, M. A.; TOUIL, H.; HEALY, L. M.; OWEN, D. R.; DURAFOURT, B. A.; BAR-OR, A., et al. Roles of microglia in brain development, tissue maintenance and repair. **Brain**. 2015.

MONTGOMERY, R. R.; BOOTH, C. J.; WANG, X.; BLAHO, V. A.; MALAWISTA, S. E.; BROWN, C. R. Recruitment of Macrophages and Polymorphonuclear Leukocytes in Lyme Carditis. **Infection And Immunity**, v. 75, n. 2, p. 613-620, 2007.

MORAGA-AMARO, R.; JEREZ-BARAONA, J. M.; SIMON, F.; STEHBERG, . Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders. **Journal Of Physiology-Paris**, v. 108, n. 4-6, p. 240-251, 2014.

MORIARTY, T J.; NORMAN, M. U.; COLARUSSO, P.; BANKHEAD, T.; KUBES, P.; CHACONAS, G. Real-Time High Resolution 3D Imaging of the Lyme Disease Spirochete Adhering to and Escaping from the Vasculature of a Living Host. **Plos Pathogens**, v. 4, n. 6, p. e1000090, 2008.

MOUTAILLER, S.; MORO, C. V.; VAUMOURIN, E.; MICHELET, L.; TRAN, F. H.; DEVILLERS, E.; COSSON, J.; GASQUI, P.; VAN, V. T.; MAVINGUI, P. Co-infection of Ticks: the rule rather than the exception. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004539, 2016.

MURRAY, T. S.; SHAPIRO, E. D. Lyme Disease. **Clinics In Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 311-328, 2010.

MYERS, T. A.; KAUSHAL, D.; PHILIPP, M. T. Microglia Are Mediators of *Borrelia burgdorferi*-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Neuronal Cells. **Plos Pathogens**, v. 5, n. 11, p. e1000659, 2009.

NICHOL, G. K.; WEESE, J. S.; CLOW, K. M. Isolation and multilocus sequence typing of *Borrelia burgdorferi* from *Ixodes scapularis* collected from dogs in Ontario, Canada. **Bmc Research Notes**, v. 16, n. 1, p. 43, 2023.

NYMAN, D.; WILLÉN, L.; JANSSON, C.; CARLSSON, S.-A.; GRANLUND, H.; WAHLBERG, P. VlsE C6 peptide and IgG ELISA antibody analysis for clinical diagnosis of Lyme borreliosis in an endemic area. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 12, n. 5, p. 496-497, 2006.

O'CONNELL, R. M.; ZHAO, J. L.; RAO, D. S. MicroRNA function in myeloid biology. **Blood**, v. 118, n. 11, p. 2960-2969, 2011.

OGDEN, N. H.; DUMAS, A.; GACHON, P.; RAFFERTY, E. Estimating the Incidence and Economic Cost of Lyme Disease Cases in Canada in the 21st Century with Projected Climate Change. *Environ Health Perspect.* 2024.

PEKNY, M; PEKNA, M. Astrocyte Reactivity and Reactive Astrogliosis: costs and benefits. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1077-1098, 2014.

PETRULIONIENĖ, A.; RADZIŁAUSKIENĖ, D.; AMBROZAITIS, A.; ČAPLINSKAS, S.; PAULAUSKAS, A.; VENALIS, A. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone. **Medicina**, v. 56, n. 3, p. 115, 2020.

PRITCHARD, C. C.; CHENG, H. H.; TEWARI, M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 5, p. 358-369, 2012.

QUAN, Y.; HUANG, X.; QUAN, X. Expression of miRNA-206 and miRNA-145 in breast cancer and correlation with prognosis. **Oncol. Lett.** 2018, 16, 6638–6642.

RADOLF, J. D.; STRLE, K.; LEMIEUX, J. E.; STRLE, F. Lyme Disease in Humans. **Current Issues In Molecular Biology**, p. 333-384, 2021.

RAILEANU, C.; MOUTAILLER, S.; PAVEL, I.; POREA, D.; MIHALCA, A. D.; SAVUTA, G.; VAYSSIER-TAUSSAT, M. *Borrelia* Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. **Frontiers In Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, 2017.

RAMESH, G.; BORDA, J. T.; DUFOUR, J.; KAUSHAL, D.; RAMAMOORTHY, R.; LACKNER, A. A.; PHILIPP, M. T. Interaction of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia burgdorferi* with Brain Parenchyma Elicits Inflammatory Mediators from Glial Cells as Well as Glial and Neuronal Apoptosis. **The American Journal Of Pathology**, v. 173, n. 5, p. 1415-1427, 2008.

RAUER, S.; KASTENBAUER, S.; HOFMANN, H.; FINGERLE, V.; HUPPERTZ, H.; HUNFELD, K.; KRAUSE, A.; RUF, B.; DERSCH, R.; GROUP, Consensus. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis. **Gms German Medical Science**; **18**: Doc03, 2020.

ROBERTS, W. C.; MULLIKIN, B. A.; LATHIGRA, R.; HANSON, M. S. Molecular Analysis of Sequence Heterogeneity among Genes Encoding Decorin Binding Proteins A and B of *Borrelia burgdorferi* Ssensu Lato. **Infection And Immunity**, v. 66, n. 11, p. 5275-5285, 1998.

RUDERMAN, E. M.; KERR, J. S.; TELFORD, S. R.; SPIELMAN, A.; GLIMCHER, L. H.; GRAVALLESE, E. M.. Early Murine Lyme Carditis Has a Macrophage Predominance and Is Independent of Major Histocompatibility Complex Class II-Cd4⁺ T Cell Interactions.

Journal Of Infectious Diseases, v. 171, n. 2, p. 362-370, 1995.

RUŽIĆ-SABLJIĆ, E.; MARASPIN, V.; CIMPERMAN, J.; LOTRIČ-FURLAN, S.; STUPICA, D.; CERAR, T. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in two different culture media, MKP and BSK-H. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 20, n. 7, p. 636-641, 2014.

SANTOS, M.; HADDAD, J. V.; RIBEIRO-RODRIGUES, R.; TALHARI, S. Lyme borreliosis. **An Bras Dermatol**. 2010.

SCHOCH, C. L.; CIUFO, S.; DOMRACHEV M.; HOTTON, C. L.; KANNA, S.; KHOVANSKAYA, R.; LEIPE, D.; MCVEIGH, R.; O'NEILL, K.; ROBERTSE, B.; SHARMA, S.; SOUSSOV, V.; SULLIVAN, J. P.; SUN, L.; TURNER, S. S.; KARSCH-MIZRACHI, I. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database (Oxford). 2020.

SCHUTZER, S. E. et al. Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. **Clinical Infectious Diseases**. 1052–1057 (2019).

SCHWARTZ, A M.; SHANKAR, M. B.; KUGELER, K. J.; MAX, R. J.; HINCKLEY, A. F.; MELTZER, M. I.; NELSON, C. A. Epidemiology and cost of Lyme disease-related hospitalizations among patients with employer-sponsored health insurance—United States, 2005–2014. **Zoonoses And Public Health**, v. 67, n. 4, p. 407-415, 2020.

SCHWARZENBACH, H.; NISHIDA, N.; CALIN, G. A.; PANTEL, K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 11, n. 3, p. 145-156, 2014.

SHANG, R. et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. **Nature Reviews Genetics**, 2023.

SHANG, R.; LEE, S.; SENA VIRATHNE, G.; LAI, E. C. MicroRNAs in action: biogenesis, function and regulation. **Nature Reviews Genetics**, v. 24, n. 12, p. 816-833, 2023.

STANEK, G.; STRLE, F. Lyme borreliosis—from tick bite to diagnosis and treatment. **Fems Microbiology Reviews**, v. 42, n. 3, p. 233-258, 2018.

STRLE, F.; STANEK, G. Clinical Manifestations and Diagnosis of Lyme Borreliosis. **Current Problems in Dermatology**, p. 51-110, 2009.

STRNAD, M.; GRUBHOFFER, L.; REGO, R. O. M. Novel targets and strategies to combat borreliosis. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 5, p. 1915-1925, 2020.

STRNAD, M.; OH, Y.; VANCOVÁ, M.; HAIN, L.; SALO, J.; GRUBHOFFER, L.; NEBESÁŘOVÁ, J.; HYTÖNEN, J.; HINTERDORFER, P.; REGO, R. O. M. Nanomechanical mechanisms of Lyme disease spirochete motility enhancement in extracellular matrix. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, p. 1, 2021

STRNAD, M.; REGO, R. O. M. The need to unravel the twisted nature of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex across Europe. **Microbiology**, v. 166, n. 5, p. 428-435, 2020.

STRNAD, M.; RUDENKO, N.; REGO, R. O.M. Pathogenicity and virulence of *Borrelia burgdorferi*. **Virulence**, v. 14, n. 1, 2023.

TAGANOV, K. D.; BOLDIN, M. P.; CHANG, K.; BALTIMORE, D. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 103, n. 33, p. 12481-12486, 2006.

TÉCNICA de PCR, Fragmentos de DNA. **Só Biologia**. Disponível em: <https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Biotecnologia/PCR.php>. Acesso em: 16 de fev. 2025.

TILLY, K.; ROSA, P. A.; STEWART, P. E. Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. **Infectious Disease Clinics Of North America**, v. 22, n. 2, p. 217-234, 2008.

TREVISAN, G.; BONIN, S.; RUSCIO, M. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: from clinical heterogeneity to laboratory methods. **Frontiers In Medicine**, v. 7, 2020.

VALAND, H. A.; GOYAL, A.; MELENDEZ, D. A.; MATHARU, S.; MANGAT, H.; TU, R. K. Lyme Disease: what the neuroradiologist needs to know. **American Journal Of Neuroradiology**, v. 40, n. 12, p. 1998-2000. 2019.

VAN BURGEL, N. D.; BRANDENBURG, A.; GERRITSEN, H.J.; KROES, A.C.M.; VAN DAM, A.P. High sensitivity and specificity of the C6-peptide ELISA on cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis patients. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 17, n. 10, p. 1495-1500, 2011.

VANCOVÁ, M.; BÍLÝ, T.; LIMO, L.; TOUL, J.; HORODYSKÝ, P.; RÖŽEK, D.; NOVOBILSKÝ, A. SALÁT, J.; STRNAD, M.; SONENSHINE, D. E. Three-dimensional reconstruction of the feeding apparatus of the tick *Ixodes ricinus* (Acari: ixodidae). **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

VICTORIA, B.; NOUREDDINE, S. A.; SHEHAT, M. G.; JEWETT, T. .; JEWETT, M. W. *Borrelia burgdorferi*-mediated induction of miR146a-5p fine tunes the inflammatory response in human dermal fibroblasts. **Plos One**, [S.L.], v. 18, n. 6, p. e0286959, 2023.

WANG, Z.; HU, S.; LI, X.; LIU, Z.; HAN, D.; WANG, Y.; WEI, L.; ZHANG, G.; WANG, X. MiR-16-5p suppresses breast cancer proliferation by targeting ANLN. **BMC Cancer** 2021, 21, 1188.

WIKEL, S. Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface: host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. **Frontiers In Microbiology**, v. 4, p. 68236, 2013.

WILHELMSSON, P.; FRYLAND, L.; LINDBLOM, P.; SJÖWALL, J.; AHLN, C.; BERGLUND, J.; HAGLUND, M.; HENNINGSSON, A. J.; NOLSKOG, P.; NORDBERG, M. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). **Ticks And Tick-Borne Diseases**, v. 7, n. 1, p. 71-79, 2016.

WOOTEN, R. M.; MA, Y.; YODER, R. A.; BROWN, J. P.; WEIS, J. H.; ZACHARY, J. F.; KIRSCHNING, C. J.; WEIS, J. J. Toll-Like Receptor 2 Is Required for Innate, But Not Acquired, Host Defense to *Borrelia burgdorferi*. **The Journal Of Immunology**, v. 168, n. 1, p. 348-355, 2002.

WRIGHT, K.; DE SILVA, K.; PLAIN, K. M.; PURDIE, A. C.; BLAIR, T. A.; DUGGIN, I. G.; BRITTON, W. J.; OEHLERS, S. H. Mycobacterial infection-induced miR-206 inhibits protective neutrophil recruitment via the CXCL12/CXCR4 signaling axis. **PLoS Pathog.** 2021, 17, e1009186.

XIA, L.; LI, F.; QIU, J.; FENG, Z.; XU, Z.; CHEN, Z.; SUN, J. Oncogenic miR-20b-5p contributes to malignant behaviors of breast cancer stem cells by bidirectionally regulating CCND1 and E2F1. **BMC Cancer** 2020, 20, 949.

YOSHINARI, N. H.; MANTOVANI, E.; BONOLDI, V. L.; MARANGONI, R. G.; GAUDITANO, G. Brazilian lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis. **Rev Assoc Med Bras** (1992). 2010 May-Jun;56(3):363-9. English, Portuguese.

ZHANG, Y.; ZHAO, Z.; LI, S.; DONG, L.; LI, Y.; MAO, Y.; LIANG, Y.; TAO, Y.; MA, J. Inhibition of miR 214 attenuates the migration and invasion of triple-negative Breast Cancer cells. **Mol. Med. Rep.** 2019, 19, 4035–4042.

ZHENG, L.; XIONG, Y.; LIU, J.; YANG, X.; WANG, L.; ZHANG, S.; LIU, M.; WANG, D. MMP-9-Related microRNAs as Prognostic Markers for Hemorrhagic Transformation in Cardioembolic Stroke Patients. **Front. Neurol.** 2019, 10, 945.

ZHOU, W.; SHI, G.; ZHANG, Q.; WU, Q.; LI, B.; ZHANG, Z. MicroRNA-20b promotes cell growth of breast cancer cells partly via targeting phosphatase and tensin homologue (PTEN). **Cell Biosci.** 2014, 4, 62.